

ZUM DIABETES INSIPIDUS:
Apparative Überwachung des Wasserhaushalts nach
Hypophysenoperationen

Thomas Binder

1977

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. F. Marguth

ZUM DIABETES INSIPIDUS:

Apparative Überwachung des Wasserhaushalts nach
Hypophysenoperationen



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Thomas Binder

aus

München

Jahr



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Marguth

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 1977

Herrn Professor Dr. med. F. Marguth möchte ich für die Überlassung des Themas und den großen Spielraum, den er mir bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit ließ, herzlich danken. Herr Dr. med. R. Fahlbusch hat durch seine Geduld und seine kritische Unterstützung wesentlich zu deren Gelingen beigetragen.

Für ihre unentgeltliche und einsatzfreudige Unterstützung danke ich den nachstehenden Damen und Herren:

Bei der Entwicklung und Konstruktion der Apparatur haben mich Herr W. Klotz und Herr L. Heinich + durch ihren fachmännischen Rat und ihre bereitwillige Hilfe unterstützt.

Die Erstellung des statistischen Auswertungsplanes und der umfangreichen Rechenprogramme haben Herr Dr. rer. nat.

F. Lehmann, Herr Dipl. Math. E. Koether, Frau G. Koether und Herr Dipl. Inform. G. Fischer mit ihren wertvollen kritischen Anmerkungen und Ratschlägen begleitet.

Die Anfertigung der Abbildungen und das Lay-out der Arbeit lag zu einem wesentlichen Teil in den Händen des Graphikers Herrn F. Scheidel und der techn. Zeichnerin Frl. B. Götz.

Meine Frau Annette hat mir die ganzen Jahre der Forschungsarbeit mit konstruktiver Kritik zur Seite gestanden und hat die Fertigstellung des Manuskripts besorgt.

' Diabetes Insipidus ist ein sehr seltenes
Leiden, über welches unverhältnismäßig viel
geschrieben wurde, weil es in enger Beziehung
zu wichtigen Fragen des Wasserhaushalts und
der Volumenregulierung steht '

(S. Bürgi)

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit klinischen und theoretischen Fragen des Diabetes Insipidus, der oft nach operativen Eingriffen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse auftritt, und sie liefert Argumente für eine neue Definition des Begriffes Diabetes Insipidus.

Ausgangspunkt für die Studie war die Erkenntnis, daß dieser postoperative Diabetes Insipidus einerseits unberechenbar und klinisch schwierig zu diagnostizieren ist, andererseits aber - besonders bei bewußtlosen Patienten - eine genaue Kontrolle und Balance des Wasserhaushalts erforderlich ist.

Bei den Verlaufsuntersuchungen an 10 Patienten vor und nach operativer Entfernung von Hypophysenvorderlappen - Adenomen wurde besonderer Wert auf eine zeitlich möglichst genau auflösende, das heißt kurzintervallige Diagnostik gelegt.

Bei den jeweils bis zu 14 Tagen dauernden Verlaufskontrollen ermöglichte eine zu diesem Zweck neu entworfene Apparatur die Erfassung mehrerer Parameter des ausgeschiedenen Urins in zum Teil mehr als 100 Einzelmessungen pro 24 Stunden. Zudem lieferte sie Real-Time-Meßwerte für die aktuelle Diagnostik und Therapie polyurischer Zustände.

Die großen angefallenen Datenmengen mußten mittels elektronischer Datenverarbeitung ausgewertet werden.

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie ist die Entdeckung einer bisher unbekannten, hochdynamischen Störung der Harnkonzentrierung (polyurische Phase), die als Grundmuster zumindest des Diabetes Insipidus nach Operationen in der Gegend des Hypothalamus und der Hypophyse anzusehen ist.

Anhand der vorliegenden Befunde werden die Pathophysiologie und die Definition des Syndroms Diabetes Insipidus diskutiert.

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG	Seite
Allgemeine Aussagen über den Diabetes Insipidus	1
Ziele der Arbeit	2
Versuchsplan	2
Die beiden Konzentrationsmaße: Osmolarität und spezifisches Gewicht	4
Überlegungen zur Meß-Methodik (Zeitverschiebung und Vermischung)	6
Vorbemerkung zum apparativen Teil	7
II APPARATUR	
Aufbau der Apparatur (Überblick)	8
Leistungen der Apparatur (Überblick)	9
Arbeitstakt	10
Fraktionssammler	12
Sammelpumpe	12
Gefäßkranz	13
Programmschaltwerk	14
Spezifimeter	18
Bestimmung des spezifischen Gewichts (Überblick und physikalisches Prinzip des Spezifimeters)	18
Mechanischer Aufbau und Funktion	20
Eichung	22
Nachteile	22
Genauigkeit und Zuverlässigkeit	23
Aufbau und Funktion des elektro- mechanischen Gebers	24
Verstärkung und Aufzeichnung	26

Volumeter	29
Anzeigepult	32
Automatische Ventile	34
Infusometer	36
Bedienung und Wartung	39
Vermischung und Zeitverschiebung	41
III DATENERFASSUNG und DATENVERARBEITUNG	
Datenerfassung	42
Datenauswertung	45
Theoretisch-methodische Überlegungen	45
Aufbereitung der Meßdaten	47
Programmablauf	51
Weiterführende Berechnungen	53
IV ERGEBNISSE	
Patientengut	55
Durstversuch	57
Auswertung der Kurven	60
Steile Verläufe	62
Langsame Verläufe	74
Definition von 'polyurische Phase' (PUP) und 'dekompensierte Polyurie' (DPU)	76
Früherkennung von polyurischen Zuständen	77
Na ⁺ - und K ⁺ - Kurven	79
ADH-Konzentration, Kreatinin-Clearence, Serum-Osmolarität	80
V DISKUSSION DER ERGEBNISSE	82
(Apparatur und Methodik sind in den jeweiligen Kapiteln diskutiert)	

VI ANHANG I

Verzeichnis der Abkürzungen	87
Verzeichnis der Fußnoten	88
Literatur - Verzeichnis	91

VII ANHANG II

Original - Plotterkurven von 10 Patienten	95
(Urin-Osmolarität, - spez. Gewicht, - Fluß)	

EINLEITUNG

Es ist allgemein üblich, als Diabetes Insipidus (D.I.) eine Krankheit zu bezeichnen, die durch vermehrte Ausscheidung eines verdünnten Urins, vermehrten Durst und durch erhöhte Serumosmolarität charakterisiert ist. Ursache dieser Störung ist eine verminderte oder fehlende Rückdiffusion von Wasser im distalen Tubulus und in den Sammelrohren der Niere und damit eine Verdünnung des präformierten Urins. Diese Rückdiffusion ist vom Neurohormon ADH abhängig; die Störungen können auf verminderter Sekretion dieses Hormons, auf verminderter Ansprechbarkeit der Niere hinsichtlich dieses Hormons oder auf vermehrtem Abbau von ADH im Blut beruhen¹.

Nach bisher geläufiger Anschauung wird das ADH im Hypothalamus gebildet (nucl. supraopticus und nucl. paraventricularis), durch Transport in den Axonen des tractus hypothalamo-hypophyseus in den Hinterlappen geleitet und dort gespeichert. Die Ausschüttung des Hormons soll von dort, gesteuert durch den osmotischen Druck im Serum und durch das Blutvolumen (Osmorezeptoren, Volumenfühler besonders im li. atrium cordis²) erfolgen³. Das Hormon ist nicht an Plasma-Proteine gebunden und hat eine Halbwertszeit von ca 15 Minuten⁴. Diese beiden Faktoren erlauben eine genaue und vor allem schnelle Einregulierung der Diurese.

Die Literaturangaben über den Wasserhaushalt bei Patienten mit 'zentralem' Diabetes Insipidus nach Hypophysenoperationen stammen im allgemeinen aus Zeiträumen von 5 bis 24 Stunden, stellen also Mittelwerte über diese Intervalle dar. Die Diagnose: D.I. stützt man bisher durch ADH-Stimulations-Tests (Durstversuch, osmot. Diurese, Carter-Robbins-Test, Nikotin-Test)⁵. Dies bedeutet aber, daß nicht die Phase des (präsumptiven) D.I. selbst, sondern Werte aus der zeitlichen Umgebung zur Diagnose herangezogen werden. Diese Diagnostik unterstellt also, daß der D.I. eine längere Zeit gleichmäßig andauernde Störung darstellt. Die einzige bisher bekannte Methode zur (wenn auch nachträglichen) Beschreibung des Zustands an einem konkreten Zeitpunkt ist die Bestimmung des ADH-Spiegels im Blut. Früher wurden hierzu ADH-lose Versuchstiere⁶ als Bioindikatoren

herangezogen, heute benutzt man einen vollquantitativen Radioimmunoassay, der allerdings noch nicht als Routine-test durchführbar ist⁷.

Der in dieser Arbeit interessierende D.I. nach Entfernung von Hypophysenvorderlappen-Tumoren ist in Auftreten und Verlauf vollkommen unberechenbar⁸. Bei frisch operierten Patienten mit zumeist getrübttem Bewußtsein kann es deshalb, und weil eine exakte aktuelle Diagnostik und damit Therapie bisher nicht möglich ist, zu Zuständen bedrohlicher Exsikkose kommen. Beim wachen Patienten hingegen verhindert meist das sehr empfindlich reagierende Durstzentrum die Austrocknung; so tritt bei diesem lediglich eine Polyurie mit Polydipsie auf, die in der Regel keinen körperlich krankmachenden Wert besitzt.

Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war es, Methoden zu finden, mit deren Hilfe man den D.I. früh genug erkennen kann, um so akute diagnostische und therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Insbesondere die Kenntnisse über die Kurzlebigkeit des ADH stellten die bisher verwandten Diagnose-Verfahren in Frage, und machten eine genaue Verlaufskontrolle nach der Operation erstrebenswert.

Deshalb wurde ein Versuchsplan entworfen, in dem die kardinalen Parameter des Wasserhaushalts (WH) sooft wie möglich und gegebenenfalls sogar kontinuierlich bestimmt werden sollten: Harnfluß⁹, Harn- und Serumkonzentrationen und Einfuhrfluß⁹. Solche Verlaufskontrollen sind aber nur bei katheterisierten Patienten möglich (es kamen also nur solche Patienten in Frage, bei denen dies - aus anderen, klinischen Gründen - ohnehin geschehen mußte); das normale Wasserlassen bringt nämlich zu große Fehler und die Unmöglichkeit kleiner Meßintervalle mit sich (s.S. 6). Eine kurzintervallige Meßmethode erfordert aber den Einsatz einer geeigneten Apparatur. Die hiermit gewonnenen Datenmengen waren ohne die elektronische Datenverarbeitung nicht zu bewältigen. Die von mir neu entwickelten Programme und die damit gewonnenen Ergebnisse können hier nur teilweise beschrieben werden; viele neu gefundenen Hypothesen sind erst an einem entschieden größeren Patientengut überprüfbar.

Vor Beginn der Untersuchung erschien folgender Versuchsplan sinnvoll und ausreichend:

a. 'sofort'- Meßwerte:

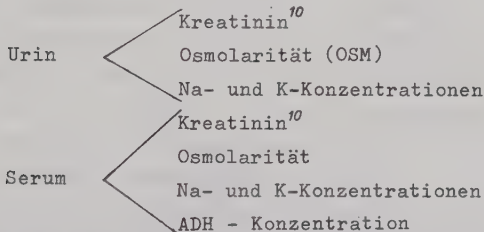
Harnfluß

Spezifisches Gewicht (SG) des Urins

Diese Parameter werden kontinuierlich bzw. in sehr kurzen Intervallen automatisch bestimmt und aufgezeichnet.

b. 'danach'- Meßwerte:

Einfuhrfluß (parenteral und oral)



Stuhlmenge und Perspiratio insensibilis wurden wegen zu umständlicher Quantifizierung vernachlässigt.

Dieser Ansatz ergab sich daraus, daß - entsprechend der gängigen Literatur - ein Konzentrationsmaß zusammen mit dem Harnfluß für die D.I.-sofort-Diagnostik auszureichen schien und daß die Ausfuhrmessung, weniger die Messung des SG, gut zu automatisieren waren.

Daß das SG des Urins überhaupt bestimmt wurde, und nicht nur die OSM, beruht darauf, daß diese bisher nur im Labor und nur 'von Hand' bestimmt werden kannⁿ und daß Daten zum Vergleich der beiden Maße gewonnen werden sollten.

Die übrigen Variablen sollten (vorwiegend) zusätzliche Informationen liefern, wie z.B. die Kreatinin-Clearance (aus den beiden Kreatinin-Konzentrationen und dem Harnfluß errechnet), die als Maß für die Funktionstüchtigkeit der Niere dient (GFR). Die Bestimmung der ADH-Konzentrationen aus ausgewählten Proben sollte nach Abschluß der gesamten Studie unter rein wissenschaftlichen Aspekten erfolgen (vgl. S. 80).

Im Folgenden werden die beiden Variablen Osmolarität und spez. Gewicht kurz gegeneinandergestellt beschrieben, da diese Maße einerseits von großer Bedeutung sind und andererseits die Diskussion, welches Maß für welchen Zweck am besten geeignet sei, noch keine befriedigende Lösung geliefert hat¹².

Die Urin-Osmolarität ist ein Maß für die pro kg Meßgut gelösten Teilchen (Ionen, Moleküle). p^H -Änderungen und Konzentrationsänderungen beeinflussen die Jonisation, die Dissoziation und damit die Osmolarität¹³.

Die OSM stellt bei der Beschreibung des D.I. ein Maß für die durch ADH bedingte Diurese oder Antidiurese dar. Diese Betrachtungsweise ist zulässig (wenn die Außenbedingungen konstant gehalten werden, s.u.), da die Ausscheidungsmengen der einzelnen Harnbestandteile bis zu den Sammelrohren der Niere, wo das ADH wirkt, bereits festgelegt sind. Das heißt: die Höhe des ADH-Spiegels bedingt lediglich Verdünnung oder Konzentrierung eines vorgegebenen Urins.

Die Urin-OSM kann als Summe aller Einzel-OSM der einzelnen Harnbestandteile aufgefaßt werden. Veränderungen in der Konzentration eines Stoffes werden die Gesamt-OSM desto mehr beeinflussen, je höher der prozentuale Anteil des Stoffes an dem im Urin gelösten Gesamt ist und umgekehrt.

Da aber die Urinbestandteile aus unterschiedlichen Stoffwechselwegen stammen und jeweils verschiedenen Regelsystemen unterworfen sind, ist die Angabe der Urin-OSM als Maß für die ADH-Wirkung nur dann sinnvoll, wenn man für konstante Außenbedingungen sorgt (Eiweiß-, Kohlenhydrat-, Salz-, Wasserangebot usw.).

Das spezifische Gewicht berücksichtigt außer der Teilchenzahl auch deren Größe. Für den Urin läßt sich mithilfe statistischer Methoden ein Nomogramm über den Zusammenhang zwischen OSM und SG herstellen. Das (massierte) Auftreten von im Urin unüblichen, großgewichtigen Molekülen wie z.B. von Proteinen kann deutliche

Abweichungen von einem solchen Nomogramm verursachen.
Das m.E. wichtigere Argument in der Debatte, welches Maß geeigneter wäre, den Wasserhaushalt beschreiben zu helfen, ist das, daß das SG zumeist mit sehr ungenauen Instrumenten¹⁴ und in einer Skala von z.B. nur 40 Teilen entsprechend ca 1000 Teilen¹⁵ bei der OSM bestimmt wird. Obwohl die beiden Parameter bei Zusammenhängen zwischen 94 % (Schoen: $r=0.97^{16}$) und 96 % (eigene Untersuchung: $r=0.98$, $N=1050$) statistisch schwerlich als different auffaßbar sind, wird die Entscheidung doch wohl eher rein pragmatisch gefällt werden: Welche Methode bietet den besten Kompromiss zwischen Aufwand und Aussagekraft?

Die folgenden Überlegungen zur Meßmethodik werden bereits im Rahmen der Einleitung dargestellt, weil sie die Konzeption und technische Ausführung der Apparatur grundlegend beeinflußt haben.

Die aktuelle Situation des Wasserhaushaltes beschreibt man durch Urinqualitäten desto genauer, je näher am Ort der Harnproduktion man untersucht. Mit zunehmender Entfernung von der Niere verstärkt sich der Einfluß der beiden Störgrößen: Zeitverschiebung und Vermischung. Hiervon sind alle Urinqualitäten betroffen (Volumen/Zeit und chemische Zusammensetzung).

Zeitverschiebung

Die Zeit, die zwischen der Entstehung einer Harnportion und ihrer Untersuchung verstreicht, ist vom Volumen des Leitungssystems zwischen Produktions- und Analyseort ebenso linear abhängig wie von der Menge des pro Zeiteinheit gebildeten Harns. Ein Abfall der Urin-OSM mit Zunahme der Diurese ist z.B. erst mehrere Minuten später in der Blase und bis zu Stunden später in der Urinflasche festzustellen. Diese Zeitverschiebung macht sich aber nur dann störend bemerkbar, wenn andere Parameter entweder keine Zeitverschiebung, eine größere oder kleinere aufweisen, und diese Parameter sich innerhalb der verschobenen Zeit merklich verändern; oder aber, wenn ein sofortiges Erkennen von Veränderungen der Harnqualitäten nötig ist. Diese Überlegungen gelten für die Zeitdifferenz zwischen Produktion und Untersuchung, wie auch für die zwischen den Untersuchungszeitpunkten verschiedener Variablen, z.B. Urin-OSM und Serum-OSM. (In diesem Fall fällt die Verschiebung kaum ins Gewicht, weil die Serum-OSM sich nur sehr geringfügig ändert. Ebenso geringe Meßfehler erzeugt der Umstand, daß die Portion Urin, aus der das SG bestimmt wird, mit 6 Minuten Verspätung in das Volumen-Meßgerät gelangt.)

Vermischung

Verschleiert der oben beschriebene Störfaktor den Zeitpunkt, an dem ein Ereignis tatsächlich stattfindet, so verwischt die Vermischung die Größe einer Veränderung des betrachteten Parameters. Im Gegensatz zu jener spielt die Vermischung aber eine entscheidende Rolle: Ein zwar etwas gering konzentrierter Tages-Sammelurin z.B. könnte eventuell als normal angesehen werden, aber doch auch ein Produkt von kurzen Phasen starker Polyurie mit Intervallen überschießender Kompensation sein.

Der Grad, in dem die Vermischung störend wirkt, ist vom Volumen der Bahn zwischen Produktionsort und dem der Messung sowie von der Größe der Meßwertänderung linear abhängig. Auch die Vermischung wirkt sich bei allen Harnqualitäten aus; sinnvollerweise bezeichnet man aber den Einfluß auf das Harnzeit-Volumen als Volumenpufferung.

Ein einziger Weg führt zur Verkleinerung oder Vermeidung die-

ser Störgrößen: Weitestgehende Verkleinerung der Leitungsvolumina. Das beginnt damit, daß man nur an katheterisierten Patienten untersucht (Störgröße Blase eingeschränkt) und erstreckt sich bis in den technischen Bereich auf möglichst Leitungsvolumen-sparende Anordnung und Konstruktion der Meßgeräte.

Die konstruktiven Maßnahmen zur Lösung der oben skizzierten Probleme sind zum Teil bei der Besprechung der einzelnen Geräte abgehandelt; ein zusammenfassender Überblick findet sich am Ende der Beschreibung der Apparatur (s.S. 41).

Vorbemerkung

Wegen des geringen Etats, der für diese Forschungsarbeit zur Verfügung stand, und weil einige gewünschte Apparaturen auch gar nicht im Handel erhältlich waren, konnten keine fertigen Geräte verwendet werden. Der Eigenbau als Konsequenz war deshalb so zeitraubend, weil die notwendigen Kenntnisse in Apparateplanung und Apparatebau erst im Laufe der Entwicklung erworben werden mußten. Die längste Entwicklungszeit beanspruchte das Spezifikometer; hierbei handelt es sich im Gegensatz zu den anderen Einheiten nicht um Nachbau oder Verwendung bekannter Teile oder Prinzipien, sondern um eine Neukonstruktion. Deshalb nimmt die Beschreibung dieses Meßkopfes den meisten Raum ein.

A P P A R A T U R

Aufbau der Apparatur

Die gesamte Apparatur besteht aus folgenden Teilen:

- Volumen-Meßgerät ('Volumeter') zur Bestimmung des Harnflusses
- Meßkopf zur Bestimmung des SG ('Spezifimeter')
- Fraktionssammler, der Urinproben für verschiedene Laborbestimmungen sammelt
- Schreiber zur Aufzeichnung des Urinflusses, der oralen Einführung, der Infusionseinfuhr und des SG
- Arbeitstakt-Elektronik
- Infusions-Meßgerät ('Infusometer')
- Anzeigepult

Alle diese Teile sind in einem fahrbaren Metallgehäuse untergebracht (Abmessungen: Br 60, L 80, H 70 cm). Seine große Masse von ca 70 kg verhindert eine Störung der schwingungsempfindlichen Messung des SG. Dies erwies sich besonders in Krankenzimmern mit schwingenden Holzfußböden als vorteilhaft.

Die Apparatur ist als Prototyp konzipiert, d.h. sie stellt einen Kompromiß zwischen größtmöglicher Zuverlässigkeit und Meßgenauigkeit bei geringstem technischen und finanziellen Aufwand dar. Bringt dies auf der einen Seite z.B. einen relativ hohen Wartungsaufwand mit sich, so besteht auf der anderen Seite die Möglichkeit, jederzeit an jeder Stelle konstruktive Veränderungen vorzunehmen, deren Notwendigkeit sich im Laufe der Erprobung herausstellt. Ursprünglich war eine Verarbeitung der anfallenden Daten mit Hilfe der EDV nicht vorgesehen. Als sich dies später unter anderem wegen der großen Meßhäufigkeit als notwendig herausstellte, waren notwendige grundlegende Änderungen der Apparatur zur Anpassung der Daten an die EDV nicht mehr möglich.

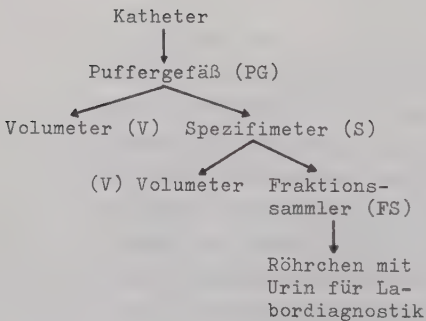
Leistungen der Apparatur (Überblick)

Die Leistungen des Apparats lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

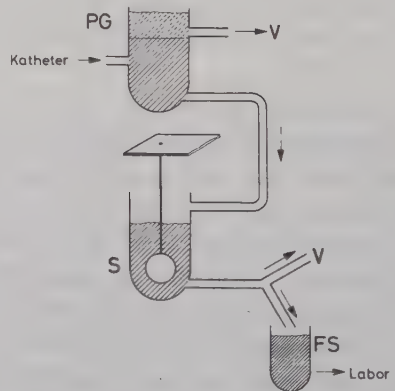
1. Messung von Urinqualitäten (Volumen/Zeit, SG), Bereitstellung von Urinproben für die Labordiagnostik, Messung der par-enteralen Einfuhr
2. Aufzeichnung dieser Meßergebnisse und der oralen Einfuhrdaten

ad 1. Die einzelnen Vorgänge werden getrennt beschrieben (Volumeter, Spezifimeter, Fraktionssammler, Infusometer). Den Ablauf der Urinmessungen soll eine Skizze verdeutlichen:

logischer Plan



technischer Plan



ad 2. Die Aufzeichnung der erhobenen Daten übernimmt ein 6-Kurven-Punkte-Drucker. Dieser Schreiber zeichnet turnusmäßig alle 2 min den Meßwert einer Meßstelle¹⁷ auf. Dies ergibt für jede Meßstelle eine Folge von Punkten, die einzelnen Meßstellen werden durch die Farbe der Punkte unterschieden.

Genaugenommen handelt es sich um eine diskontinuierliche Auf-

zeichnung; da die gemessenen Werte sich aber innerhalb von 2 min, wenn überhaupt, so nur geringfügig verändern, bezeichnet man die Darstellung der Meßwerte als quasi-kontinuierlich. Die Auflösung auf der Meßwertachse - das Papier ist 10 cm breit - ist größer als der Fehler der Meßinstrumente, 2 cm Vorschub pro Stunde auf der Zeitachse bedingen eine mehr als genügend große Auflösung des Zeitverlaufs. Dieser ist nur bei der Dokumentation des Verlaufs von Ausfuhrvolumen und parenteralem Einfuhrvolumen von Belang, da das SG im Abstand von mindestens 12 min gemessen wird und die orale Einfuhr sicherlich in größeren Abständen als z.B. 10 min eingegeben wird (vgl. S. 42).

Arbeitstakt

Während Volumeter und Infusometer eine mehr oder weniger kontinuierliche Messung erlauben, ist eine solche für das SG nicht sinnvoll und auch nicht möglich, da mit steigender Meßhäufigkeit das Volumen der Probe abnimmt. Da aber ein bestimmtes Volumen nicht unterschritten werden kann, besitzt die Apparatur eine Steuerlogik, die unter definierten Bedingungen die Messung des SG und anschließend das Abfüllen einer Laborprobe startet; eine solche interne Steuerung der Meßintervalle bezeichnet man als Arbeitstakt.

Der Urin gelangt vom Katheter aus zuerst in ein sog. Puffergefäß. Sobald in diesem ein Füllstand von 30 ml erreicht ist und seit der letzten Messung mindestens 12 min vergangen sind, schaltet ein elektronisches Steuerteil den Arbeitszyklus des Spezifimeters ein. Diese beiden Bedingungen definieren den Arbeitstakt:

- 30 ml Urin im Puffergefäß erreicht und
- 12 min seit der letzten Messung vergangen

Die Füllstandskontrolle wird durch einen einfachen Schaltverstärker, der an zwei Elektroden im Puffergefäß angeschlossen ist, bewerkstelligt. Die hohe Empfindlichkeit der Schaltung verhindert eine Störung durch Ablagerung von Sedimenten auf den Elektroden, die Hysterese ein Flattern des Relais.

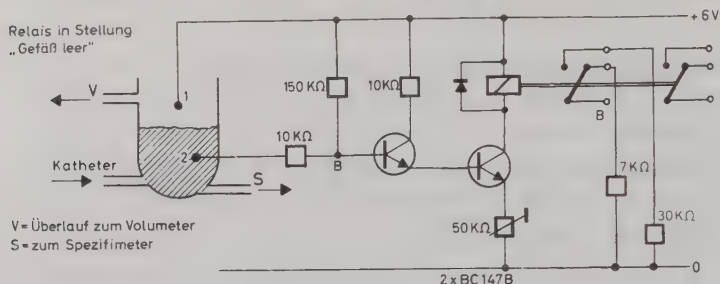
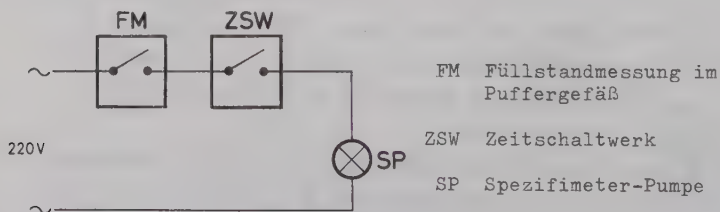


Abb. 1 Schaltbild der elektronischen Füllstandskontrolle

Die zweite Bedingung wird durch ein Zeitschaltwerk auf mechanischer Basis definiert. Ein Synchronmotor treibt über ein Vielfachgetriebe eine Programmwalze an. Die Übersetzungen erlauben Zeitkonstanten von 12 min bis 1 std in Schritten von 12 min; benutzt wurde bei dieser Untersuchung nur die kleinste Konstante. Die Programmwalze steuert zwei Schalter zugleich: der eine hält den Synchronmotor in Betrieb bis die angefangene Umdrehung vollendet ist (Selbsthaltung s.S. 16), der andere setzt an einem Punkt des Meßzyklus des Spezifimeters in Gang, wenn die Volumen-Bedingung erfüllt ist.

Prinzipschaltbild des Arbeitstaktes



Zu Beginn der Messungen an einem Patienten steht die Programmwalze so, daß die Zeitbedingung erfüllt ist. 30 ml Urin im Puffergefäß bedingen nun das Einschalten der Spezifimeter-Pumpe; das Puffergefäß wird entleert, die Programmwalze dreht sich, der Arbeitstakt ist für die kommenden 12 min refraktär, d.h. die neuerliche Erfüllung der Volumen-Bedingung während dieser Zeit kann nicht zum Start der SG-Messung führen. Fließen während der Refraktärzeit mehr als 30ml Urin, so gelangt der Überschuß direkt in das Volumeter (vgl. S. 29).

Urinqualitäten wie Osmolarität, Na-, K- und Zuckerkonzentration, sowie Werte, welche Aufschluß über die Nierenfunktion erlauben, lassen sich im Labor leichter bestimmen als mit einem Automaten (technischer Aufwand). Hierfür stellt der Fraktionssammler pro Tag bis zu 100 Proben von je 10 ml zur Verfügung. Um zum automatisch gemessenen SG synchrone Werte aus derselben Urin-Portion zu erhalten (Vermischung s.S. 6), werden die Proben anschließend an die SG-Messung direkt aus dem Spezifimeter abgezogen. Dies bedingt denselben Einfluß des Tagesharnvolumens auf die Meßhäufigkeit wie bei jenem. Andererseits wird die zeitliche Zuordnung der einzelnen abgefüllten Proben hierdurch erleichtert (s.S. 22,43).

Der Probensammler besteht aus folgenden Teilen:

1. Sammelpumpe
2. Gefäßkranz
3. Steuerwerk (Programmschaltwerk)

ad 1.

Nach Ablauf des Meßzyklus am Spezifimeter zieht die Sammelpumpe 10 ml Urin aus dem Spezifimeter-Gefäß ab und pumpt diese in ein Röhrchen auf dem Gefäßkranz. Es stellte sich heraus, daß eine Pumpe mit relativ konstantem Fördervolumen für nicht-kontinuierlichen Betrieb am einfachsten aus einer Glasspritze zu fertigen ist. Bewegt man den Spritzenkolben durch ein Rad mit Exzenter, so wird bei einer Umdrehung des Rades das gewünschte Volumen angesaugt und ausgestoßen. Die Steuerung des Urinflusses erfolgt durch zwei automatische Ventile (s.S. 34). Der Kolben wird mittels eines Fadens aus der Spritze herausgezogen und durch eine Feder wieder nach vorne geschoben. Eine starre Verbindung von Exzenter und Kolben wäre technisch entschieden aufwendiger.

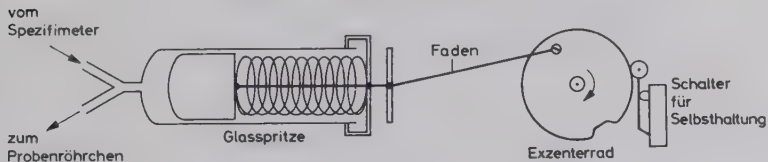


Abb. 2 Sammelpumpe des Fraktionssammlers

ad 2.

Der Gefäßkranz - im Grunde ein ringförmiger Reagenzglas-
ständer - faßt 48 Gläschen; sobald eines davon gefüllt worden
ist, dreht ein Motor, auf dessen Achse ein Reibrad sitzt, den
Korb soweit, daß das nächste Glas genau unter dem Füllstutzen
steht. Da diese Drehung sehr exakt erfolgen muß, wird der Mo-
tor durch die Position der Gläschen selbst mittels eines Füh-
lers gesteuert (Flußdiagramm s.S. 17).

Die Gläschen werden (gemeinsam) durch einen Deckel verschlos-
sen. Diese Maßnahme verhindert einerseits eine Verfälschung
der Laborwerte durch Verdunstung und andererseits die Geruchs-
bildung. Damit der Deckel alle Röhrchen gleichzeitig gut ver-
schließen kann, müssen sie entweder alle gleich hoch sein oder
aber auf einer elastischen Unterlage stehen. Auf der Untersei-
te des Deckels ist eine Platte aus Paragummi aufgeklebt, die
Gläschen stehen auf einem schwach aufgepumpten Fahrradschlauch.
Diese Kombination läßt Längentoleranzen der Gläschen von bis
zu 4 mm bei einem Deckelaufgedruck von ca 600 p zu; bei Moos-
gummi als Unterlage waren bis zu 5 kp nötig. Der Deckel wird
von drei Federn mit je 200 p Zugkraft auf den Gefäßkranz ge-
zogen; diese Kraft überwindet ein kleiner Synchronmotor mit
Exzentrerscheibe und Fadenumlenkrolle leicht; der Deckel wird
nach jedem Füllvorgang 5 sec lang hochgehoben, während der Ge-
fäßkranz in die neue Füllposition gedreht wird (Flußdiagramm
s.S. 17).

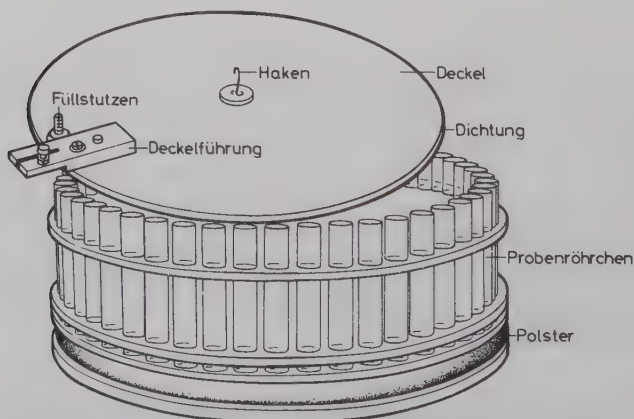


Abb. 3 Gefäßkranz des Fraktionssammlers

ad 3.

Das Programmschaltwerk koordiniert fünf Abläufe (Unterprogramme):

- a. Selbst-Steuerung des Schaltwerkes
- b. Abfüllen einer Probe (Sammelpumpe)
- c. Deckelheben
- d. Drehung des Gefäßkranzes
- e. Leerpumpen des Spezifimetergefäßes (Urin wird in das Volumeter gepumpt)

Da die Zeitdauer der einzelnen Funktionen nur schwer konstant zu halten ist, kann durch das Programmschaltwerk nur deren Aufeinanderfolge bestimmt werden; deshalb sind die Funktionen a. bis d. selbst-steuernd konzipiert, d.h. sie werden vom Programmschaltwerk (Funktionen b. bis d.) bzw. vom Arbeitstakt (Funktion a.) nur angestoßen und halten sich durch sog. Selbst-haltekontakte bis zur Beendigung des jeweiligen Unterprogramms selbst in Gang (s.S. 16). Die Steuerung der Funktion e. kann vom Programmschaltwerk selbst übernommen werden; die Einschaltzeit ist reichlich bemessen, der Pumpe schadet ein kurzes Leerlaufen nicht.

Wie z.B. bei Waschmaschinen besteht das Steuerwerk aus einer Programmwalze mit Einkerbungen, deren Länge die Dauer des Steuerimpulses definiert, und Schaltern, deren Fühler in diese Einkerbungen hineinfallen. Der Motor, der die Walze dreht, hat eine Umlaufzeit von 1 min. Das Programm mit seinen Unterprogrammen läßt sich leicht aus dem Flußdiagramm entnehmen (s.S. 15).

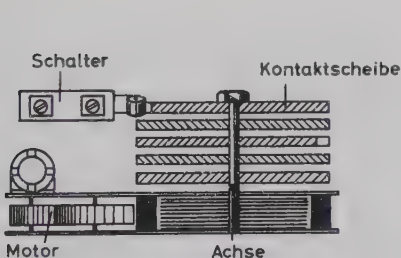


Abb. 4

Programmschaltwerk

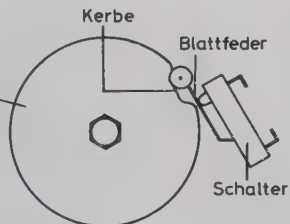


Abb. 5

Einzeldarstellung einer
Kontaktscheibe

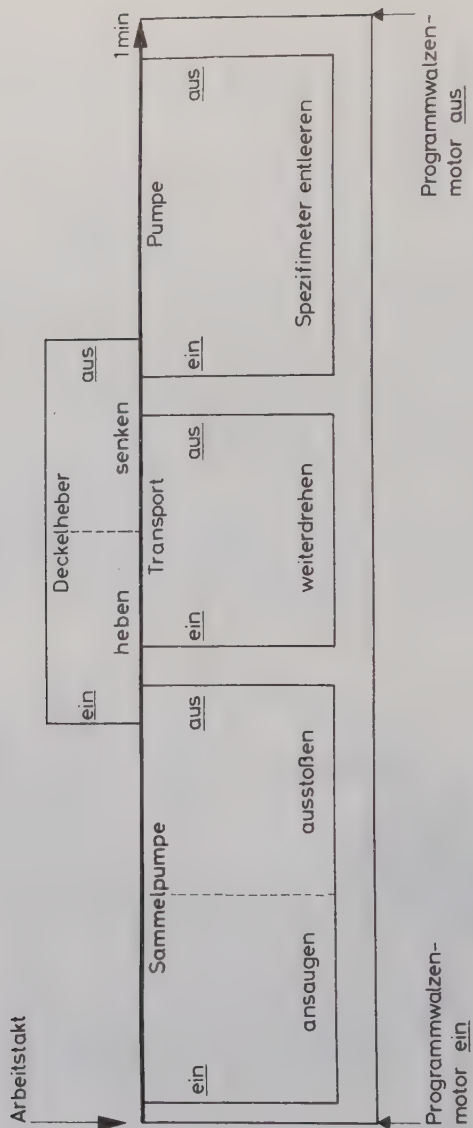


Abb. 6 Ablaufdiagramm: Fraktionssammler

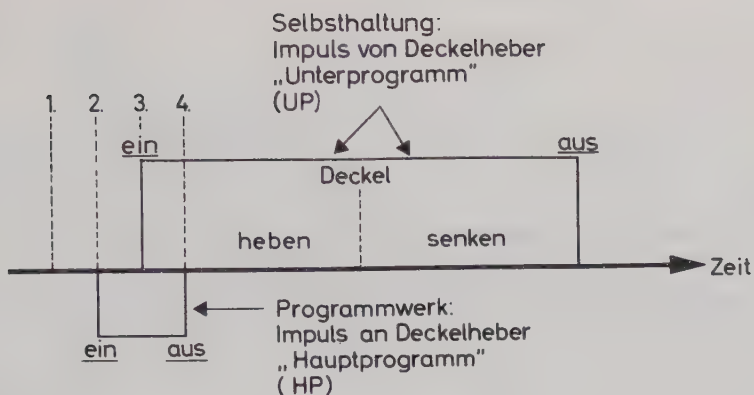


Abb. 7 Ablaufdiagramm: Selbsthaltung (z.B. Deckelheber)

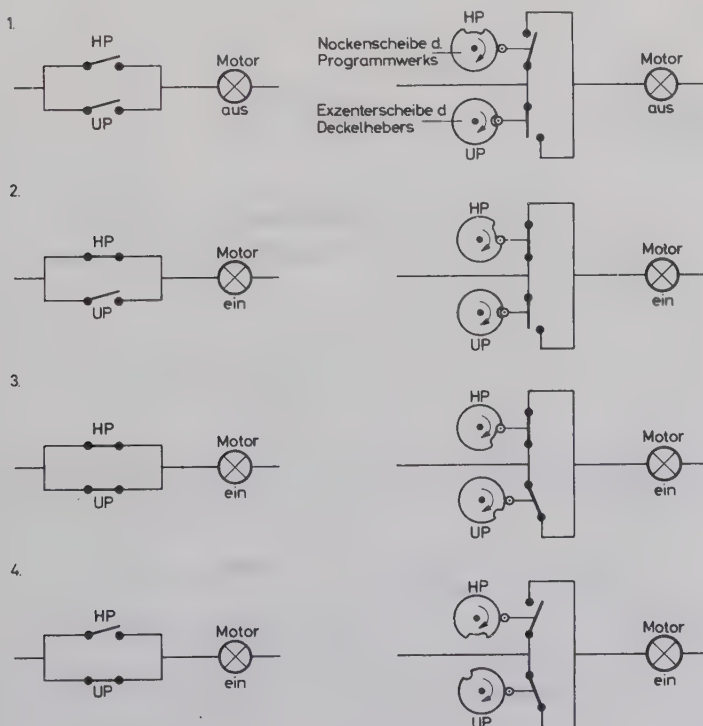


Abb. 8 Mechanische Steuerung der Selbsthaltung (vgl. oben)

Selbsthaltung (Variation für Kranz-Transport) Um die Zeit, während der die Röhren nicht verschlossen sind, möglichst kurz zu halten, müssen Deckelheben und Weiterdrehen des Gefäßkranzes möglichst schnell erfolgen. Diese Geschwindigkeit macht nur bei der Drehbewegung Schwierigkeiten, da diese sehr exakt und immer in der gleichen Richtung erfolgen muß. Synchronmotoren, deren Drehrichtung ja nicht von vornherein feststeht, werden durch Getriebesperren unidirektional gemacht. Läuft der Motor einmal in die falsche Richtung an, wird er nach wenigen Grad Drehung gestoppt und in die richtige Richtung geprellt. Dies tritt nun einmal ein, ein anderes Mal vielleicht nicht; die Dauer des Einschaltimpulses stimmt also nie genau; man bemißt diesen deshalb genügend lang und unterbricht ihn in dem Moment (Korrektur), in dem die Selbsthaltung durch Herabgleiten des Schalt-Fühlers in eine Lücke zwischen zwei Röhren beginnt.

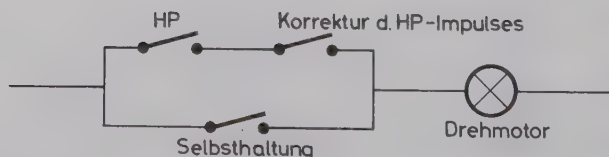
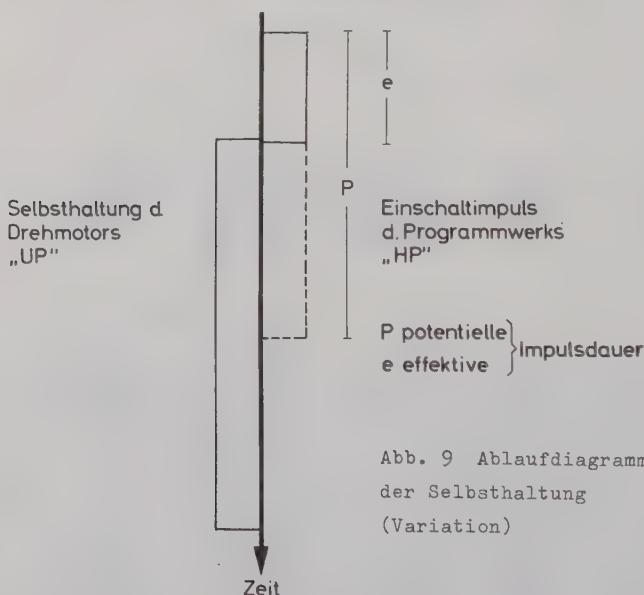


Abb.10 Mechanische Steuerung der Selbsthaltung (Variation)

Spezifimeter

Bestimmung des Spez. Gewichts von Urin

Das spez. Ge-

wicht eines Stoffes errechnet man aus dem Verhältnis von Gewicht zu Volumen der Probe: $SG = G/V \quad [g/ml]$

Da die Wichte von der Temperatur abhängt, gibt man sie üblicherweise bei 20°C an. Der Mediziner multipliziert das SG im Normalfall mit 1000, um das Komma zu umgehen (1040 statt 1.040). Im Folgenden werden auch SG-Einheiten (SGE) benutzt, das sind die beiden letzten Dezimalen des SG.

Zur Durchführung einer solchen Bestimmung stehen zwei Verfahren zur Verfügung:

- Messung von Gewicht und Volumen der Probe
- Messung des Auftriebes, den der Stoff verursacht (bzw. erfährt)

Das zweite Verfahren eignet sich zur Automatisierung der Messung besser, da - nach Eichen des Systems - nur eine Größe bestimmt werden muß. In der Klinik wird der Auftrieb mit einer geeichten Meßspindel (Ärömeter) gemessen. Da diese Methode aber recht ungenau ist (s.S. 5) und sich das optische Ablesen des Meßwertes schlecht automatisieren läßt, entwickelte ich folgende Anordnung:

Ein an einer Blattfeder hängender Körper taucht ganz in eine Urinprobe ein. Je geringer das SG der Probe, desto stärker biegt sich die Feder nach unten durch. Den Grad der Federverformung nehmen elektromechanische Geber auf, das hier entstehende Signal dokumentiert ein Schreiber.

Der Auftrieb, den ein Körper erfährt, ist gleich dem Gewicht des verdrängten Mediums, in das er eintaucht. Das Gewicht eines Stoffes kann auch dargestellt werden als Volumen multipliziert mit dem SG:

$$\begin{aligned} A &= G_{\text{verdr.Med.}} \\ &= Vol_{\text{verdr.Med.}} \times SG_{\text{Med.}} \end{aligned} \quad (1)$$

Der Auftrieb kann auch ausgedrückt werden als Differenz von

Gewicht des Körpers im Vakuum vermindert um das Gewicht im Medium:

$$A = G_{\text{vak}} - G_{\text{Med.}} \quad (2)$$

Für das Medium Urin gilt dann:

$$A_U = G_{\text{vak}} - G_U \quad (3)$$

Entsprechend gilt für Aqua dest., womit der Nullpunkt des Systems geeicht wird (s.S. 22):

$$A_{AD} = G_{\text{vak}} - G_{AD} \quad (4)$$

Zum Beweis für die Gültigkeit des allgemeinen Ansatzes (Gleichung (2)) auch für das von mir benutzte System Aqua dest. - Urin sei folgende Ableitung angegeben:

Aus (3) mit (4) folgt:

$$\begin{aligned} A_U - A_{AD} &= G_{AD} - G_U \\ A_U &= (G_{AD} - G_U) + A_{AD} \end{aligned} \quad (5)$$

Da das spez. Gewicht von dest. Wasser 1.0 ist, gilt für A_{AD} mit Gleichung (1):

$$A_{AD} = L \quad A_{AD} = \text{Vol}_{\text{verdr.AD}} \times 1.0 \quad (6)$$

Aus (5) mit (6) ergibt sich:

$$A_U = (G_{AD} - G_U) + \text{Vol}_{\text{verdr.AD}} \quad (7)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (6) in Gleichung (7) erhält man, wenn man Gleichung (1) für Urin als Medium benutzt:

$$\text{Vol}_{\text{verdr.U}} \times SG_U = (G_{AD} - G_U) + \text{Vol}_{\text{verdr.AD}}$$

Da aber der Körper (Taucher) ein bekanntes, konstantes Volumen hat, kann man wie folgt vereinfachen:

$$SG_U = (G_{AD} - G_U) / \text{Vol} + 1.0 \quad (8)$$

Das Gewicht des Tauchers in Aqua dest. faßt man als sog. 'Störsignal' auf, die Differenz zwischen diesem Gewicht und dem Gewicht des Körpers im zu bestimmenden Medium bezeichnet man als 'Nutzsinal' (ΔG). Da nun sowohl das Gewicht des Körpers in dest. Wasser als auch das verdrängte Volumen konstant sind, erhält man aus Gleichung (8) folgenden Zusammenhang:

$$SG_U = (C_1 - G_U) / C_2 + 1.0 \quad \begin{aligned} C_1 &= \text{const.} \\ C_2 &= \text{const.} \end{aligned} \quad (9)$$

Aus dieser Gleichung ist ersichtlich, daß sich das spez. Gewicht direkt durch das Nutzsignal ausdrücken läßt:

$$SG_U \sim \Delta G$$

Mechanischer Aufbau und Funktion

Die Apparatur besteht aus einer Blattfeder, einer mit Blei oder Quecksilber tarieren Glaskugel als Taucher, die mit einem Platindraht frei an der Feder aufgehängt ist, einem Glasgefäß mit Zulauf und Ab-
lauf und der zugehörigen Elektronik.

Sobald sich genügend Urin im Puffergefäß angesammelt hat, wird dieser in das Glasgefäß eingepumpt, die Feder hebt sich von einer Auflage ab; die elektronischen Geber erzeugen ein elektrisches Signal, das auf dem Schreiber sechs Minuten lang (d.i. drei Mal, s.S. 9) aufgezeichnet wird. Anschließend wird das Glasgefäß wieder leergespült, die Feder liegt wieder auf der Auflage, von der sie sich während der Messung nur um ein bis zwei Zehntel Millimeter abgehoben hat.

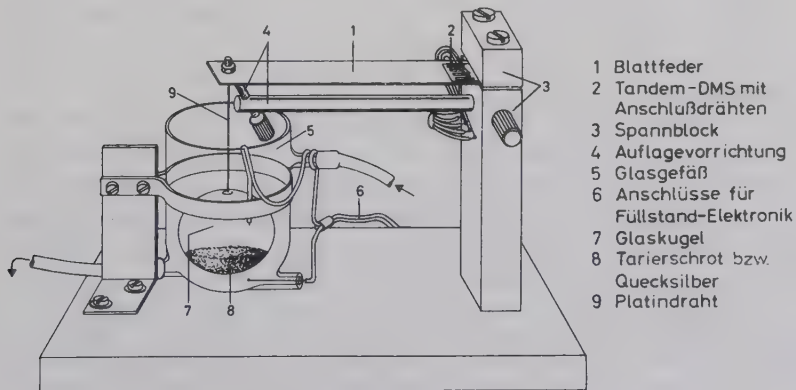


Abb.11 Spezifimeter

Auf einer Trovidur-Grundplatte ist eine Halterung aus Duraluminium eine Blattfeder aus V2A-Stahl eingespannt. Andere Federstähle wie 'Rhona' oder '17P4' zeigen bessere mechanische Eigenschaften wie Linearität und Konstanz des mechanischen Signals, sind aber nicht im Handel erhältlich. Die Feder ist 0.3 mm dick, 2 cm breit und 11 cm lang. Im hinteren Fünftel der freien Feder sind auf der Oberseite und der Unterseite je zwei Dehnungs-Meß-Streifen (DMS) aufgeklebt, sodaß sich eine sog. Vollbrücke ergibt (s.S. 25).

Am vorderen Ende der Feder ist die Glaskugel freischwingend aufgehängt. Sie wurde mit Bleischrot bzw. Quecksilber so tariert, daß ihr Gewicht (in Luft) 10 - 20 % über dem Wert des maximal zu erwartenden Auftriebes liegt (Vorspannung, s.S. 27). Die Kugelform wurde gewählt, um die Ablagerung von Sedimenten, die gelegentlich aus den Verbindungsschläuchen angeschwemmt werden, zu verhindern. Die Aufhängung besteht aus 0.2 mm starkem Platindraht (andere Materialien lassen sich in Glas nur schwer einschmelzen), der als Öse in einer Schneide an der Feder hängt, womit jede starre Verbindung zwischen Feder und Taucher verhindert wird. Das Glasgefäß wird von der Füllpumpe so weit gefüllt, daß die Glaskugel bei jedem zu messenden SG ganz eintaucht; damit ist dann das Volumen des Tauchkörpers konstant; die geringe Volumenänderung, die dadurch entsteht, daß der Füllstand mehr oder weniger hoch am Platindraht steht (kleines bzw. großes SG), fällt im Verhältnis zum Volumen der Glaskugel kaum ins Gewicht. Dünnerer Platindraht ist im Versuchsstadium gerissen.

Obwohl die Füllpumpe, es handelt sich dabei wie beim Fraktions-sammler um eine Glasspritze mit Motor und Exzentrerscheibe, sehr konstante Volumina fördert, wird der Füllstand durch eine Kontrollelektronik überwacht (vgl. Füllstandsmessung im Puffergefäß). Diese Maßnahme war wegen der Anfälligkeit der automatischen Ventile notwendig geworden (s.S. 35). Nach Freigabe durch dieses Steuerteil wird der Meßwert dreimal hintereinander auf dem Schreiber dokumentiert. Die Füllpumpe wird vom Arbeitstakt (s.S. 10) gestartet und steuert sich durch Selbsthaltung selbst (s.S.16).

Das Volumen der Glaskugel beträgt 10 ml. Daraus ergibt sich für den Meßbereich von SG 1000 (Aqua dest.) bis SG 1040 (maximal zu erwartendes SG des Urins) ein mechanisches Nutzsignal von 0 bis 400 mg (Gleichung (1), s.S. 18).

Da die Feder so dimensioniert ist, daß sie für das maximale Nutzsignal mithilfe der DMS ein möglichst großes elektrisches Signal liefert, muß sie im 'Ruhestand' des Systems, wenn also das Gefäß leer ist, durch ein Widerlager geschützt werden. Auf dieses legt sie sich auf, wenn die 14.5 g Gewicht der Glaskugel an ihr hängen. Ohne diese Maßnahme würde der Bereich der Feder-Elastizität verlassen werden, die Feder würde bleibende Verformungen erleiden, die Eichung des Systems wäre verloren. Der Weg von der Meßposition bis zum Widerlager beträgt 0.1 bis 0.2 mm, dadurch ist die Feder vor dieser Überlastung sicher geschützt. Nach Ablauf des Meßzyklus wird der Fraktions-sammler gestartet, der 10 ml Urin aus dem Glasgefäß zur Bestimmung von Laborwerten abzieht (s.S. 12), das Restvolumen wird in das Volumeter gepumpt (s.S. 14,29).

Eichen

Da das System für den Meßbereich von SG 1000 (aqua dest.) bis 1040 (höchstes erwartetes SG des Urins) ausgelegt ist, wird es mit Lösungen entsprechenden spez. Gewichts geeicht. Zuerst stellt man das Signal nach Einfüllen von dest. Wasser in das Glasgefäß am Verstärker auf Null, dann mit einer Lösung von SG 1040 auf Vollausschlag des Schreibers. Diese Eichlösung für den oberen Grenzpunkt erhält man am exaktesten durch Verdünnen einer gesättigten Kochsalzlösung; das SG wird mit einer Präzisionswaage überprüft.

Zur Erhöhung der Genauigkeit führe ich diesen Vorgang zwei bis drei Mal durch, wobei ich vor jeder Überprüfung der Eichpunkte das Glasgefäß mit der entsprechenden Lösung durchspüle. Dadurch läßt sich die Vermischung der einzelnen Lösungen vermeiden - es bleibt ja immer etwas altes Meßgut im Meßgefäß haften. Spielt die Vermischung im Experiment keine große Rolle, so doch beim Eichen, da hier die beiden Skalenextreme direkt nacheinander gemessen werden. Im Experiment war es nötig, öfter als die Konstanz des Meßkopfes es erfordert hätte (ca 24 std), neu zu eichen, da Verunreinigungen den Nullpunkt dejustierten; im Dauerversuch - statt an einen Katheter war die Apparatur an die Wasserleitung angeschlossen - blieb die Eichung für mehr als 48 std innerhalb eines Fehlerbereichs von 5 %.

Nachteile

Obwohl der Urin durch Gaze- oder Glasfilter (Fritten) von Sedimenten befreit wird, bevor er in das Spezifimeter gelangt, kann man die Bildung eines dünnen Belages auf dem Taucher nicht vermeiden. Das führte insbesondere bei Patienten mit Harn-Tages-Volumina unter 1.5 l zur Notwendigkeit, öfter als von der Meßkonstanz des Systems gefordert, neu zu eichen. Für eine Messung benötigt man 30 ml. Dieses Volumen war das kleinste, das mit einem vertretbaren Aufwand erreicht werden konnte. Versuche mit geringeren Volumina und kleinerem Taucher haben eine Verschlechterung der Genauigkeit ergeben. Diese Notwendigkeit, erst 30 ml Urin anzusammeln, bis das SG bestimmt werden kann, und damit die Begrenzung der Meßhäufigkeit, spielte nur bei Patienten mit geringer Ausscheidung eine Rolle. Besonders aber in polyurischen Phasen, die ja Thema dieser Arbeit sind, traten hierdurch keine Störungen auf.

Die Verkleinerung des Meßkopfes stieß im Einzelnen auf folgende Schwierigkeiten:

- Ein kleineres Tauchervolumen ergibt kleinere mechanische Signale und damit die Notwendigkeit, das elektrische Signal noch höher zu verstärken (s.S. 26)
- Allein das Volumen des Glasgefäßes zu verkleinern, führt zu Adhäsionskräften, die einerseits ein verlängertes Einpendeln des Systems bedingen, andererseits die vollständige Entleerung des Gefäßes verhindern; dadurch kommt es zu einer Vermischung von altem und neuem Meßgut, zur Verfälschung der Messung.

Genauigkeit und Zuverlässigkeit

Der Meßkopf erlaubt eine Einteilung des Meßbereiches von 0 bis 40 SGE (vgl.S.18,22) in Schritten von 0.25 SGE, der Fehler ist - über den ganzen Meßbereich gemittelt - kleiner als 0.5 SGE (ohne die Einflüsse von Sedimenten und Temperatur). In diesem Fehler sind die Abweichungen von der Linearität bereits enthalten.

Die geringen Temperaturschwankungen, die bei Katheter-Urin auftreten, werden von der Wärmekapazität der gesamten Apparatur voll kompensiert. Wenn man annimmt, daß sich die Zimmertemperatur von Patient zu Patient um weniger als 50C unterscheidet, kann dieser Faktor vernachlässigt werden, zumal ja weniger die absoluten Werte, als vielmehr die relativen von Interesse sind.

Kamen Nullpunkt-Verschiebungen öfter vor (s.S. 22), so war andererseits eine Dejustierung der Skalenbreite sehr selten. Durch jede neue Eichung konnte der Fehler, der durch das Verschieben des Nullpunktes im letzten Eichintervall entstand, auch für dieses tendenziös korrigiert werden.

Sprünge von mehr als 2 SGE werden dadurch verfälscht, daß immer etwas altes Meßgut an den Glaswänden haften bleibt. Da aber beim katheterisierten Patienten auf Grund der geringen Zeit zwischen den einzelnen Messungen solche Sprünge kaum vorkamen, entstanden keine schwerwiegenden Meßfehler.

Aufbau und Funktion des elektromechanischen Gebers ('Biegemess-Streifen')

Ein Biegemess-Streifen besteht aus einer Blattfeder, auf die sog. Dehnungs-Meß-Streifen (DMS) aufgeklebt oder aufgeschweißt sind. Die DMS dienen zur Umformung der Formveränderung der Feder (mechanisches Signal) in eine elektrische Spannung (elektrisches Signal); diese Spannung ist innerhalb eines definierten Bereiches der Formveränderung direkt proportional.

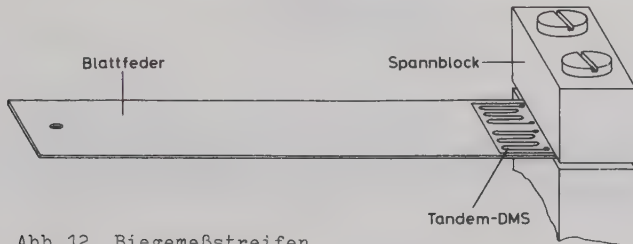


Abb.12 Biegemessstreifen

Spannt man eine Blattfeder horizontal in eine Halterung ein und biegt sie mit der Kraft K um den Winkel α gegenüber der Ruhelage nach unten, so wird ihre Oberfläche gedehnt und ihre Unterfläche gestaucht. Der Biegewinkel α und damit die Auslängung bzw. Stauchung ist solange ein direktes Maß für die Kraft K, als der Bereich der Federelastizität nicht verlassen wird. Ist E der Elastizitätsmodul des Federmaterials und F die Fläche der Feder, so gilt für α :

$$\alpha = (1/E) \times (1/F) \times K \quad (\text{Hooke'sches Gesetz}^{18})$$



Ein DMS besteht im Prinzip aus einem elektrischen Leiter, der in eine Isoliermasse eingebettet ist; dadurch, daß man diesen auf eine Federoberfläche aufklebt, erleidet er die gleichen Verformungen wie diese. Wird dieser elektr. Leiter z.B. gedehnt, so nimmt sein elektrischer Widerstand zu. Es gilt allgemein:

$$R = r \times L/Q$$

R = Widerstand
 L = Länge
 Q = Querschnitt
 r = spezif. Widerstand des Leitermaterials

Wenn man die Größe Q konstant hält, ist der elektrische Widerstand R der Längenänderung der Federoberfläche und damit der Kraft K direkt proportional. Die geringe Querschnittsänderung, die der elektrische Leiter eines DMS erfährt, kann man z.B. durch mäanderförmige Führung der Leiterbahnen vernachlässigbar gering halten.

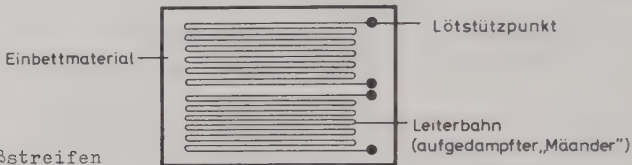


Abb. 13

Tandem-

Dehnungsmeßstreifen

Die bei Lastwechsel an der Feder auftretenden Widerstandsänderungen der DMS kann man dadurch in elektrische Signale umformen, daß man zwei DMS als Spannungsteiler schaltet und die resultierende Differenzspannung abliest; ein DMS befindet sich bei dieser Anordnung auf der Unterseite, einer auf der Oberseite der Feder:

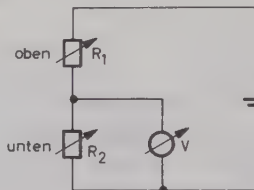


Abb. 14 "Halbbücke"

Wird die Feder nun z.B. nach unten gebogen, nimmt der Widerstand R_1 zu, R_2 ab, die Spannung am Voltmeter wird kleiner. Der Bereich, innerhalb dessen ein Biegemess-Streifen eine gerade mechanische und damit elektrische Kennlinie hat, ist sehr klein, der maximal ausnutzbare Biegewinkel ist meist kleiner als 10 Grad. Das bringt nun eine geringe Widerstandsänderung der DMS mit sich und damit sehr kleine Spannungsdifferenzen, die man für die Aufzeichnung auf einem handelsüblichen Meßwertschreiber bis zu 100000-fach verstärken muß. Um die notwendige Verstärkung möglichst gering und damit möglichst fehlerfrei zu halten, schaltet man zwei Spannungsteiler antiparallel; man erhält so das im Vergleich zur obigen Anordnung doppelte Signal:

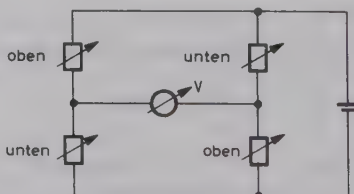


Abb. 15 "Vollbrücke"

Auf Temperaturschwankungen reagiert ein Biegemess-Streifen bei gleichbleibendem Biegewinkel mit Änderungen der Resultatspannung als Folge der Wärmeausdehnung. Ist diese für alle verwendeten Materialien gleich, so hängen die Signaldifferenz und die Temperaturschwankung direkt zusammen. Dieser Fehler ist dann leicht zu korrigieren, gegebenenfalls durch Manipulation der Meßdaten; aufgrund der Überlegungen von S. 23 (Genauigkeit...) spielt dieser Temperaturfehler kaum eine Rolle. Um kompatible Wärmeausdehnungs-Koeffizienten zu erhalten, benutzte ich DMS, die, durch ihre Bauart bedingt, an den des Federmaterials angepaßt waren und Verbindungskabel, deren Temperaturfehler bei 5 PPM lag ($1 \text{ PPM} = 1/1000 \text{ Promille}$).

Um die mechanischen Eigenschaften der Blattfeder nicht zu beeinflussen, mußten möglichst dünne und flexible Zuleitungen verwandt werden. Dieser Forderung und der nach geringem Temperaturgang entsprachen in Teflon eingebettete, 8-fach verlitzte Kabel von 0.4 mm Durchmesser.

Dehnungsmess-Streifen müssen, damit sie ein zur Kraft K streng proportionales Signal liefern, genau axial auf der Blattfeder aufgebracht werden. Da sie sehr klein, dünn und empfindlich sind, wurde diese Arbeit von einem Spezialisten durchgeführt.

Verstärkung und Aufzeichnung

Der Biegemess-Streifen

liefert elektrische Nutzsignale von nur wenigen Mikrovolt bei der vorgeschriebenen Speisespannung; diese Signale müssen zur Aufzeichnung auf einen handelsüblichen Direktschreiber bis zu 100000-fach verstärkt werden. Ein speziell entwickelter Gleichspannungs-Brückenverstärker liefert die für den Schreiber erforderliche Ausgangsspannung.

Die hochstabilen und sehr konstanten Trägerfrequenz-Brückenverstärker sind im Selbstbau nur sehr schwer herzustellen, zumal sie auch von der Bundespost genehmigt werden müssen. Obwohl ein Gleichspannungsverstärker weniger genau arbeitet, war ich aus finanziellen und technischen Gründen gezwungen, einen solchen zu bauen.

Das Gleichspannungssignal wird in diesem Verstärker zu einer Wechselspannung umgeformt (Chopper), um den Faktor 100000 verstärkt und dann wieder gleichgerichtet. Die Zerhackung der Gleichspannung bringt eine wesentliche Verbesserung von Linearität und Konstanz mit sich. DMS können nie spannungsfrei aufgeklebt werden, was zu einem technischen Störsignal führt, ebenso wie die Toleranz der DMS-Widerstände, die Einflüsse der Verdrabtung und der Kabel-Steckverbindungen. DMS-Brücken sind, insbesondere bei hohen Verstärkungen, so empfindlich, daß sogar die geringe Induktion des abgeschirmten Netztesiles zu Stö-

rungen führt; auch Tricks, wie etwa die Verdrillung der Zuleitungen zum Verstärker können da nicht ganz Abhilfe schaffen.

Betreibt man einen Biegemess-Streifen mit mechanischer Vorspannung (s.S. 21), so verschwindet einerseits der beim Aufkleben entstandene Fehler (s.o.), andererseits gelangt man in den schmalen Teil der Hysterese der Kraft-Biegewinkel-Funktion. Dies trägt wesentlich zur Verbesserung der Meßergebnisse bei.

Ein weiteres Störsignal ist der Auftrieb des Tauchers im destillierten Wasser. Damit das elektrische Signal nun am unteren Eichpunkt Null wird, kann man den Abgriff an den Spannungsteilern mit einem sog. Brückenabgleich verschieben. Bisweilen ist es erforderlich, einen defekten Taucher zu ersetzen; meist hat aber der neue ein vom alten Taucher verschiedenes Volumen, deshalb ist eine verstellbare Verstärkungsrate vorgesehen. Die elektrische Spannung, mit der die Brücke gespeist wird, beträgt bei den verwandten DMS höchstens 6 Volt. Eine Spannung von ca 0.5 Volt ergab die besten Ergebnisse, da hierbei die Erwärmung der DMS sehr gering ist und die Selbstinduktion weitgehend vermieden wurde.

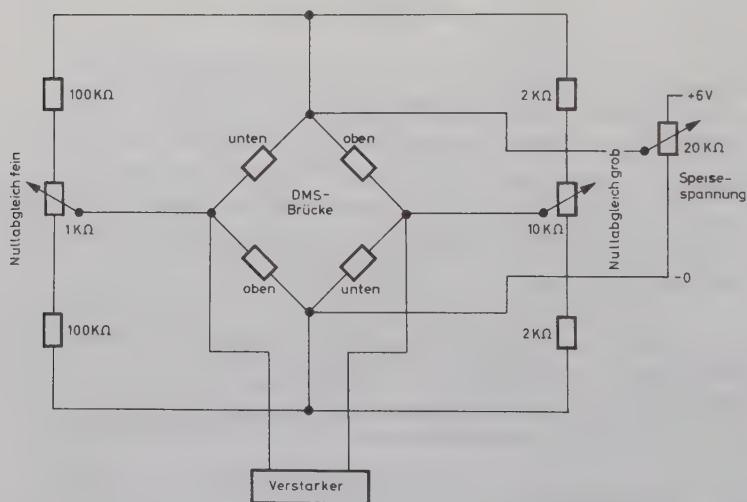


Abb.16 Schaltbild der Vollbrücke mit Brückenabgleich

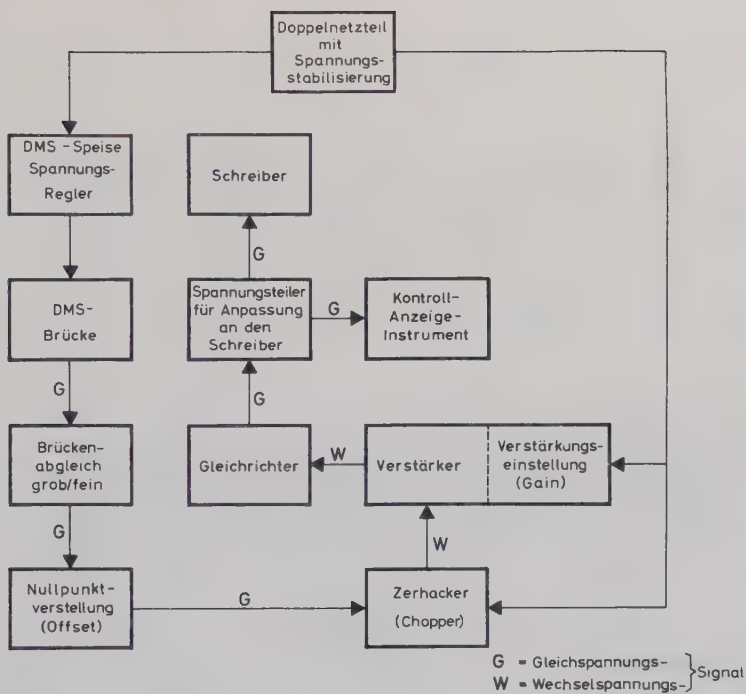


Abb.17 Blockdiagramm des Verstärkers

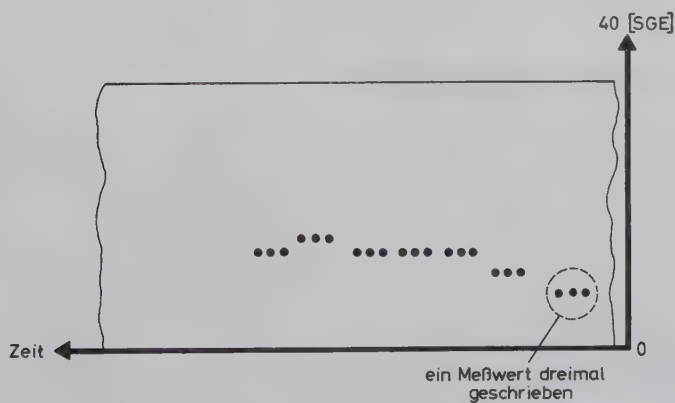


Abb.18 Beispiel einer Spezifimeterkurve

Volumeter

Durch das Volumeter erfolgt eine annähernd kontinuierliche Volumenmessung des aus der Blase abfließenden Katheter-Urins; es funktioniert im Prinzip wie eine sehr genaue Benzinuhr. Die Empfindlichkeit des Geräts liegt zwischen 5 und 10 ml, die Auflösung des Urinflusses ist aber zumeist geringer, da dieser ja nur im Abstand von 2 min dokumentiert wird und das Spezifimeter Volumensprünge verursacht.

Das Volumeter wird aus zwei Quellen gespeist: einerseits vom Überlauf des Puffergefäßes, andererseits durch Leerpumpen des Spezifimeter-Gefäßes nach der SG-Messung (Volumenverlust durch Fraktionssammler und dessen Korrektur s.S. 49). Die Aufzeichnungsart sowie der Arbeitstakt der Apparatur bewirken, daß die Volumeterkurve Sprünge aufweist. Diese Sprünge sind aber relativ klein, die größten werden durch das Spezifimeter verursacht (20 ml). Durch die Datenverarbeitung wird die Kurve linearisiert (s.S. 43,49).

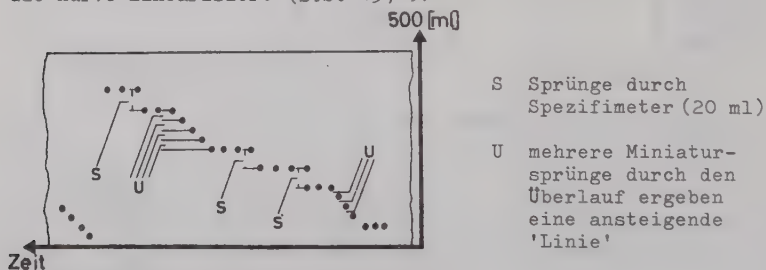


Abb.19 Beispiel einer Volumeterkurve

Im Prinzip mißt man mit dem Volumeter Füllstandsänderungen eines Sammelgefäßes. In diesem Gefäß, es ist aus Plexiglas und faßt 0.5 l, schwimmt ein Körper aus NPE (Niederdruck-Poly-Ethylene); über einer sog. Fadenrolle liegt ein Nylonfaden, an dessen einem Ende der Schwimmer und an dessen anderem Ende ein Gegengewicht hängt. Die Fadenrolle sitzt auf der Achse eines Potentiometers; hebt sich der Schwimmer, so verschiebt sich der Abgriff des Potentiometers, die an dieses angelegte Spannung nimmt zu. Die Gewichte von Schwimmer und Gegengewicht sind so aufeinander abgestimmt, daß einerseits bei steigendem Flüssigkeitsspiegel die Reibung im Potentiometer leicht überwunden wird und andererseits, wenn das Gefäß wieder leergepumpt werden muß, der Schwimmer von alleine nach unten sinkt. Damit der

Nylonfaden nicht auf der Fadenrolle rutscht, ist er zweimal um sie herum geschlungen und an einer Stelle fixiert. Sobald der Schwimmer ganz oben angelangt ist, wird durch einen berührungslosen Schalter eine Pumpe eingeschaltet, die das Gefäß in den Sammelbehälter entleert, ebenso wird sie wieder abgeschaltet, sobald der Schwimmer unten angelangt ist. Die Pumpe stammt aus der Scheibenwaschanlage eines Autos (Hersteller VDO); sie wird mit 50 % der Normspannung betrieben, um die Laufgeräusche gering zu halten. Das Potentiometer ist als Spannungsteiler geschaltet, die am Abgriff abgenommene Spannung wird dem Schreiber direkt zugeführt. Das Volumeter besitzt ein eigenes Netzteil, das einerseits eine hochstabile Spannung von 6 Volt für das Potentiometer, andererseits 24 Volt für die berührungslosen Schalter und die dazugehörige Elektronik liefert. In die Fadenrolle sind seitlich fünf Metallstifte eingeschraubt; sie sind so angeordnet, daß jeweils 100 ml Füllstandsänderung (nach Beginn eines Füllzyklus) über einen berührungslosen Schalter einen Zählimpuls an den Digitalzähler für das Ausfuhrvolumen bewirken (s.S. 32). Die zu diesem Fühler gehörige Elektronik verhindert die Abgabe von Zählimpulsen, solange sich der Schwimmer während der Entleerung des Volumeters senkt.

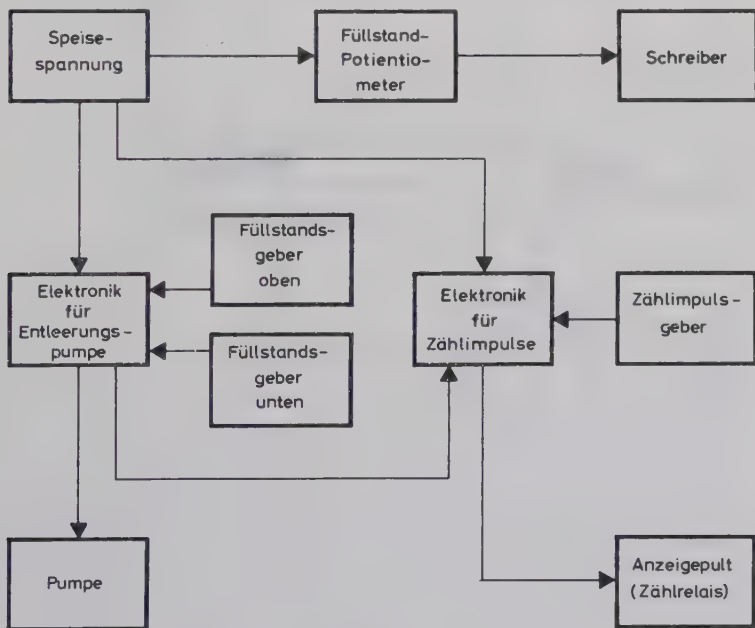


Abb.20 Blockdiagramm des Volumeters

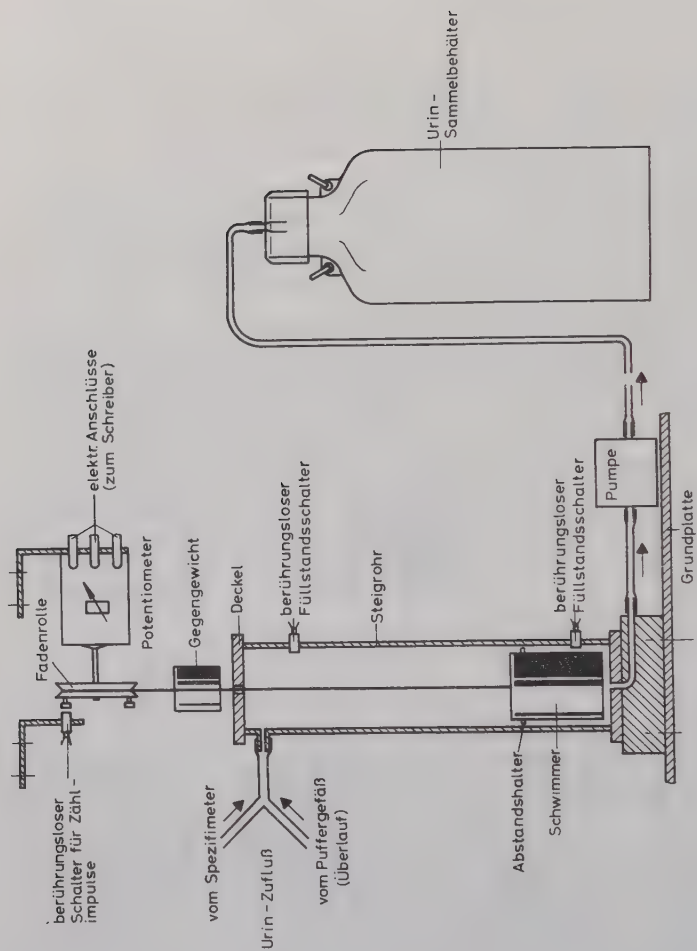


Abb.21 Volumeter

Anzeigepult

Zwei Digitalzähler im Anzeigepult ermöglichen dem Pflegepersonal einen schnellen Überblick über die Flüssigkeitsbilanz des Patienten. Der eine Zähler zeigt das aktuelle summierte Ausfuhrvolumen, der andere das entsprechende Einfuhrvolumen an (beides in 100 ml - Schritten).

Beide Zähler sind ehemalige Telefoneinheiten-Zähler, die aus Schrottapparaten stammen. Durch Rückstellknöpfe können die Zähler auf Null gestellt werden. Dies wurde bei dieser Untersuchung jeweils um 24 Uhr durchgeführt.

Der Ausfuhrzähler erhält immer dann einen Zählimpuls, wenn der Schwimmer im Volumeter sich um den 100 ml entsprechenden Weg gehoben hat (s.S. 30).

Der Einfuhrzähler hat zwei Eingänge: einerseits erreichen ihn Zählimpulse vom Infusometer (s.S. 36); auf der anderen Seite zählt er die 100 ml - Einheiten der oralen Einfuhr, die mittels eines Drehknopfes am Anzeigepult durch das Personal eingegeben werden.

Die Zählimpulse entsprechen sowohl beim Infusometer als auch beim Drehknopf für die orale Einfuhr eigentlich jeweils 50 ml, eine digitale Umsetzung bewirkt die Halbierung der Zählfrequenz. Auf dem Schreiber werden 50 ml - Sprünge (orale und parenterale Einfuhr getrennt) dokumentiert.

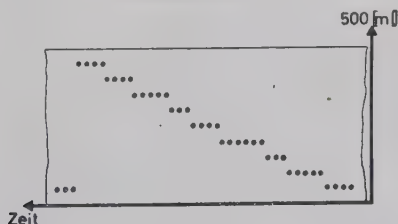


Abb.22 Beispiel einer Einfuhrkurve (z.B. orale Einfuhr)

Der Drehknopf sitzt auf einem 10-Stufen-Schalter. Die Drehung des Knopfes um eine Raste entspricht 50 ml oraler Einfuhr. Stellt man dem Patienten z.B. ein Glas mit 200 ml Tee ans Bett, so muß der Knopf um 4 Rasten in eine vorgeschriebene Richtung gedreht werden. Für den Zähler wäre die Drehrichtung ohne Belang, am Schreiber aber entsteht nur bei Einhalten der Richtung eine Stufenkurve (s.o.).

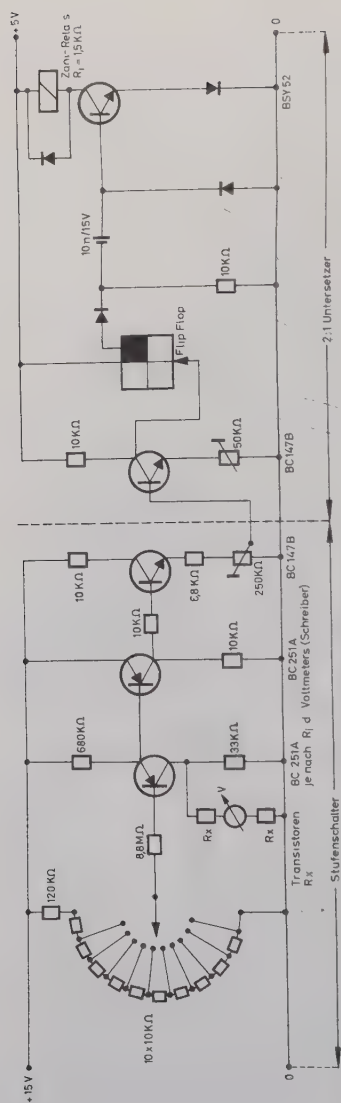


Abb.23

Schaltbild der Einfuhr-
anzeige (orale Einfuhr)

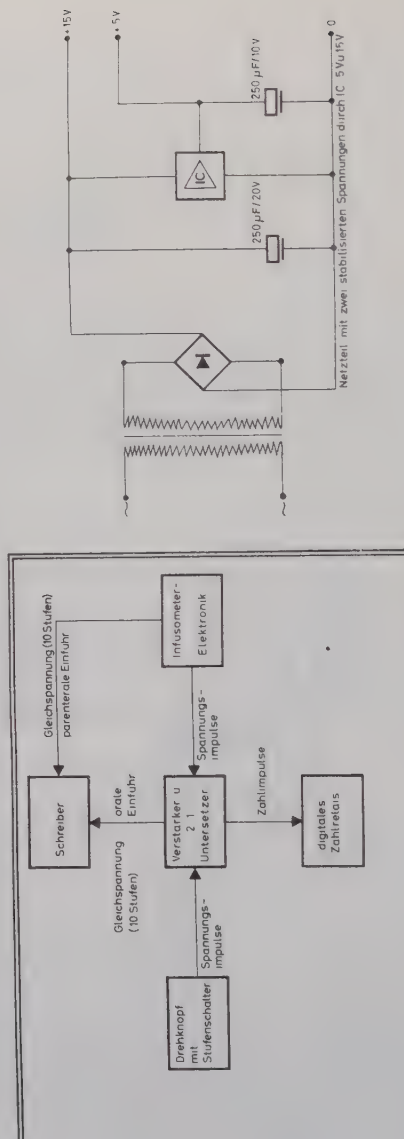


Abb.24

Blockdiagramm der Einfuhr-
anzeige (orale u. parente-
rale Einfuhr)

Automatische Ventile

Die im Kapitel 'Fraktionssammler' und 'Spezifimeter' beschriebenen Pumpen fördern bei jedem Steuerimpuls ein gleichbleibendes Volumen. Da sie aber bidirektionale Pumpen darstellen, ist es nötig, den Fluß durch Ventile zu steuern. Diese Aufgabe übernehmen je zwei automatische Ventile. Im Handel waren keine geeigneten Ventile erhältlich; deshalb war die Selbstkonstruktion unumgänglich.

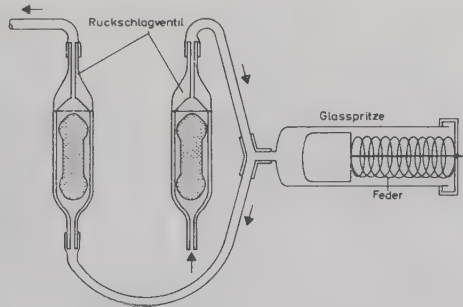


Abb.25 Bidirektionale Pumpe mit automatischem Zweiweg-Ventil

Bei den im Handel vorrätigen Ventilen ist ein Druck von mehr als 0.5 Atü zu überwinden; da aber die dünnen Verbindungsschläuche zwischen den einzelnen Geräten (Vermischung s.S.6,41) schon relativ hohe Pumpdrücke erforderlich machen, führt dieser Passierdruck zum Versagen der Spritzenpumpen. Rückschlagventile, wie sie für Wasserstrahlpumpen verwandt werden, arbeiten mit sehr geringem Fließ-Widerstand.

Drei Probleme machten einen Umbau dieser Ventile nötig:

1. Die Ventilkammern sind relativ großvolumig (ca 7 ml), führen also zu deutlichen Vermischungseffekten.
2. Ist die Kammer mit Flüssigkeit gefüllt, schwimmt der Ventilkegel (er besteht aus einem Glashohlkörper mit Dichtungsschliff).
3. Sedimente können sich auf die Dichtungsfläche legen und das Ventil somit undicht machen.

ad 1.

Durch nachträgliche Verkleinerung der Ventilkammer und der Ansatzstücke kann das Ventilvolumen auf ca 2 ml reduziert werden; eine noch weitergehende Verkleinerung war unmöglich, da dann der Weg des Ventilkegels zu gering geworden wäre. Der Weg vom Dichtungssitz bis in die volle Öffnungsstellung darf aber

1 mm nicht unterschreiten, da sonst einerseits der Fließwiderstand zu groß wird und andererseits der Kegel bei der Rückkehr in den Ventilsitz nicht genug Schwung hat, Sedimente zu beseitigen (s.u.).

ad 2.

Das Gewicht des Ventilkegels ist durch Tarieren mit Bleischrot oder Quecksilber recht einfach zu erhöhen; allerdings darf es nicht zu groß werden, da sonst der von den Glasspritzen aufgebrachte Druck nicht ausreicht, um den Kegel aus dem Sitz hochzuheben. Zudem bewirkt das Tarieren, daß die Unterseite des Ventilkegels, die den Dichtungsschliff trägt, immer genau in den Sitz fällt.

ad 3.

Obwohl der Urin beim Verlassen des Puffergefäßes durch einen Filter weitgehend von Feststoffen befreit wird, lassen sich Niederschläge in den Leitungen nicht vermeiden. Diese lösen sich bisweilen in kleinen Schuppen ab und beeinträchtigen dann die Funktion der Ventile (auf der Kugel des Spezifimeters setzen sich nie solche Schuppen ab, da sie von dieser sofort abgleiten, s.S. 22). Diese Belag- und Schuppenbildung war fast nur bei Tages-Urinvolumina unter 2 l zu beobachten. Fast immer genügte die Bewegungsenergie und das Gewicht des in den Sitz zurückkehrenden Ventilkegels, um die Schuppen entweder vom Sitz abzustreifen oder aber so plattzudrücken, daß das Ventil nicht undicht wurde. Für die (seltenen) Fälle, in denen das nicht der Fall war, wurde in das Spezifimeter eine Elektronik zur Kontrolle des Füllungspegels eingebaut (s.S. 21). Da die Pumpen allerdings nie ganz versagten, war eine solche Maßnahme für den Fraktionssammler nicht angezeigt - man kann notfalls auch mit wenigen Tropfen Urin für die Labordiagnostik auskommen (allerdings spielt in diesen Ausnahmefällen die Vermischung eine mit Abnahme des Fördervolumens zunehmend große Rolle).

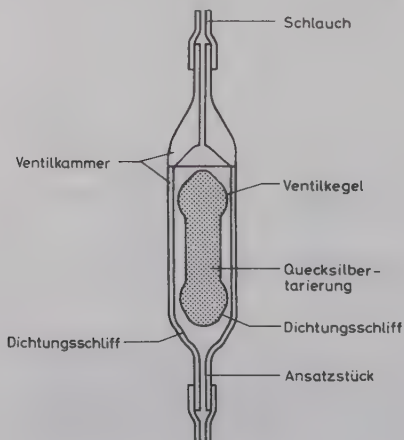


Abb.26 Automatisches Ventil

Infusometer

Das Infusometer zeigt die parenterale Einfuhr des Patienten einerseits in 100 ml - Sprüngen am Einfuhrzähler (Anzeigepult) an, andererseits in 50 ml - Sprüngen auf dem Schreiber.

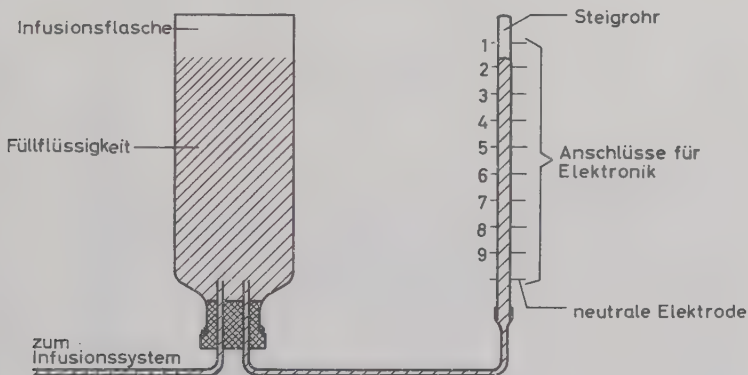


Abb.27 Infusometer

Das Infusometer arbeitet digital, d.h. das Volumen einer Infusionsflasche wird in 10 Teile von je 50 ml eingeteilt; jeweils nachdem ein Teil aus der Flasche geflossen ist, wird ein Impuls an das Einfuhrzählwerk abgegeben und eine Anzeigespannung, die den Infusionsverlauf auf dem Schreiber dokumentiert, um eine Stufe erhöht.

Das Gerät besteht aus einem Plexiglas-Steigrohr mit 10 Kontakten, das über einen Schlauch an die Infusionsflasche angeschlossen wird, und einer Digital-Analog-Elektronik. Diese Elektronik wird über 9 Kontakte am Steigrohr angesteuert, die wie die Flüssigkeitsstandskontrolle im Puffergefäß bzw. Spezifimetergefäß arbeiten. Solange noch 500 ml in der Infusionsflasche sind, steht der Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr über Kontakt Nr. 1: Alle Kontakte sind geschlossen, am Schreiber wird keine Spannung angezeigt. Sobald der Flüssigkeitsspiegel unter diesen Kontakt absinkt (entspricht 50 ml Infusionslösung), gibt die Elektronik einen Impuls an den Einfuhrzähler ab und erhöht die Anzeigespannung für den Schreiber um $1/10$ des Vollausschlags.

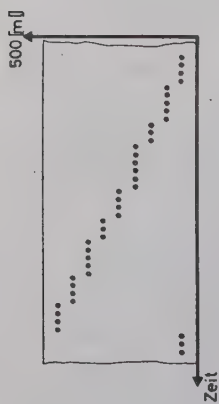
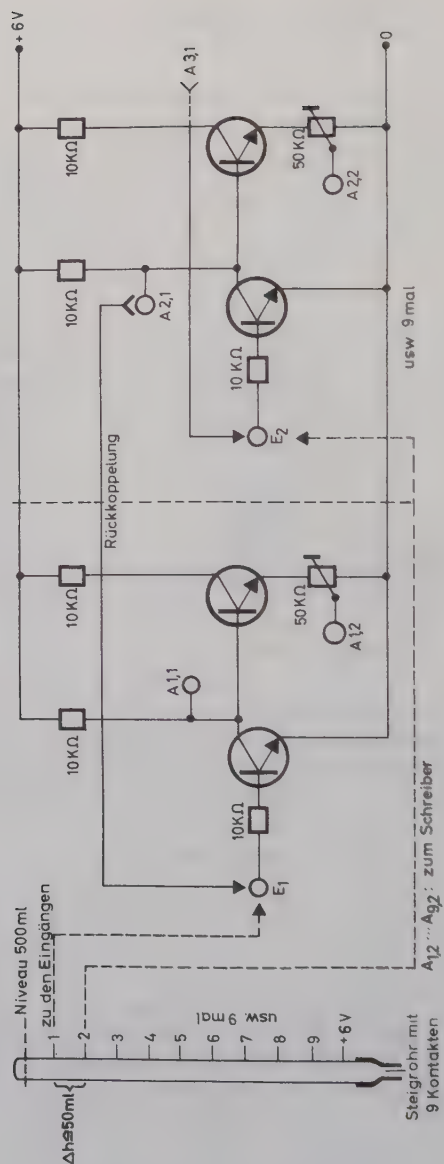


Abb.29 Beispiel einer Infusometerkurve

Abb.28 Schaltbild der Infusometer-Elektronik (Ausschnitt)



Logischer Plan (Ausschnitt)

1: Signal
0: kein Signal

500 ml	Kontakt 1 geschlos- sen ↓ 1 E₁ : 1 ← 0 A_{1,1} : 0 A_{1,2} : 0	und	Kontakt 2 geschlos- sen ↓ 1 E₂ : 1 ← 0 A_{2,1} : 0 A_{2,2} : 0	und...
450 ml	Kontakt 1 offen ↓ 0 E₁ : 0 ← 0 A_{1,1} : 1 (Impuls) A_{1,2} : 1 (Spanngs.- Sprung)	und	Kontakt 2 geschlos- sen ↓ 1 E₂ : 1 ← 0 A_{2,1} : 0 A_{2,2} : 0	und...
400 ml	Kontakt 1 offen ↓ 0 E₁ : 1 ← 1 A_{1,1} : 0 A_{1,2} : 0	und	Kontakt 2 offen ↓ 0 E₂ : 0 ← 0 A_{2,1} : 1 (Impuls) A_{2,2} : 1 (Spanngs.- Sprung)	und...

Aus der Schaltung ist ersichtlich, daß die Flüssigkeit im Steigrohr der Elektrolyse unterzogen wird. Diese wird hier durch sehr hohe Eingangswiderstände der Schaltung klein gehalten. Der Einfluß dieser Elektrolyse auf die Infusionsflüssigkeiten und die Diffusion in den Infusionsschlauch sind aus Zeitmangel noch nicht untersucht. Ebenso wenig ist die Frage einer möglichen Einschleppung von Keimen aus der Luft in das Meß- und Infusionssystem geklärt. Das Infusometer konnte in dieser Untersuchung deshalb noch nicht eingesetzt werden.

Die Apparatur ist ein Prototyp; daraus ergibt sich ein Aufwand an Wartungs- und Bedienungsarbeiten, der sicherlich größer ist als bei einer voll ausgereiften Konstruktion. Dieses Kapitel ist vorwiegend für zukünftige Benutzer der Apparatur gedacht.

Die Handhabung der gesamten Apparatur bzw. der einzelnen Teile ist am leichtesten in Form einer Gebrauchsanleitung darzustellen:

1. Reinigung des 'Gefäßsystems'

- Apparatur einschalten
- Reinigungslösung (1 l), wie im Labor gebräuchlich, durch den Zuleitungsschlauch einfüllen
- Ausschalten und ca 5 std stehen lassen
- Einschalten; Zuleitungsschlauch an die Wasserleitung, Füllschlauch des Fraktionssammlers an Volumetereingang anschließen; Volumeterausfluß in den Ausguß eines Waschbeckens; bei Zufluß von ca 1 l/10 min solange arbeiten lassen, bis Glasgefäße und Schläuche sauber sind
- Nachspülen mit Aqua dest.
- Volumeter leerpumpen; im Spezifimetergefäß soll bis zur Füllmarke Aqua dest. bleiben, damit die Blattfeder nicht auf dem Widerlager aufliegt; Ausschalten

Diese Reinigungsmethode hat zwei Vorteile: Einerseits müssen im Apparat nur zwei Schlauchverbindungen gelöst werden und andererseits kann man die Funktion aller Teile in Ruhe überprüfen.

2. Inbetriebnahme

- Nach Ablauf eines Meßzyklus sind Puffergefäß und Spezifimetergefäß leer
- Katheter anschließen; die erste Urinportion verdrängt das verbliebene Aqua dest. aus den Leitungen
- Füllschlauch des Fraktionssammlers am Füllstutzen, Volumeterauslauf an Urinsammelbehälter anschließen
- Spezifimeter eichen
- Schreiberpapier zeitrichtig einlegen
- Drehknopf am Anzeigepult soweit drehen, bis Schreiber Null anzeigt; Einfuhr- und Ausfuhrzähler auf Null stellen; Volumeter leerpumpen

Wenn der Fußboden sehr uneben ist, kann es notwendig werden, nach jedem Verschieben des Gehäuses das Spezifimeter neu zu eichen.

3. Bedienung

- Am Beginn der Untersuchung und bei jeder Kontrolle der Apparatur auf das Röhrchen, das gerade unter dem Füllstutzen steht, die aktuelle Uhrzeit schreiben; dadurch wird die Zuordnung der Laborproben zu den SG-Meßpunkten erleichtert
- Bei jeder Kontrolle den Nullpunkt des Spezifimeters überprüfen; dieser verschiebt sich viel leichter als die Skalenbreite
- In regelmäßigen Abständen das Spezifimeter neu eichen; dies ist bei kleinem Harnzeit-Volumen häufiger notwendig (s.S. 22)
- Gegebenenfalls Urinsammelbehälter leeren
- Gegebenenfalls die Probenröhrchen des Fraktionssammlers austauschen (Fassungsvermögen 48 Gläschen, entsprechend minst. 9.6 std)

Vermischung und Zeitverschiebung

Die theoretische Erörterung des Einflusses, den die beiden Störgrößen auf die Meßgenauigkeit ausüben können, findet sich am Beginn der technischen Beschreibungen (s.S. 6). Die nachstehenden Einzelheiten sind nur bei Kenntnis des Gesamtaufbaus verständlich und deshalb an den Schluß des technischen Kapitels gesetzt worden.

Während die Zeitverschiebung bei dem vorliegenden methodischen Ansatz kaum eine Rolle spielt, stellt die Vermischung eine bedeutende Fehlerquelle dar.

Im einzelnen wurden folgende technische Maßnahmen ergriffen:

- Alle Schlauchleitungen sind möglichst kurz geführt; der Apparat steht neben dem Becken des Patienten oder aber am Fußende des Bettes; innerhalb der Apparatur sind die Leitungen unter Verzicht auf Wartungskomfort direkt verlegt; soweit möglich, sind alle Gefäße und Pumpen direkt nebeneinander angeordnet; dafür mußte das Prinzip der modularen Bauweise verlassen werden.
- Der Leitungsquerschnitt wurde so klein wie möglich gewählt. Der Verbindungsschlauch vom Katheter zur Apparatur allerdings hat denselben Durchmesser wie der Katheter selbst, um den nötigen Passierdruck in vertretbaren Grenzen zu halten. Innerhalb der Apparatur setzen die Pumpen der Querschnittsverkleinerung eine Grenze (s.S. 34).
- Die Zuleitungen zum Volumeter sind immer nur dann gefüllt, wenn in ihnen Urin transportiert wird; der vom Puffergefäß kommende Schlauch läuft von selbst leer, wenn der Flüssigkeitsspiegel unter dem Überlauf steht, die Pumpe, die das Spezifimetergefäß leerpumpt, fördert zum Schluß Luft, die den Urin ganz aus dem Schlauch treibt (Funktion e. s.S. 14).
- Das Volumen des Spezifimeters erlaubt gerade noch eine sichere und genaue Messung (30 ml); die Ventile enthalten ein nicht mehr zu verkleinerndes Restvolumen von ca 2 ml.
- Die Verwendung von bidirektionalen Pumpen bei Spezifimeter und Fraktionssammler bringt geringere Vermischungserscheinungen mit sich, trotz der Notwendigkeit, Ventile zu benutzen, als dies bei anderen Systemen der Fall gewesen wäre (z.B. bei Zahnradpumpen). Nachpumpen von Luft ist technisch wegen der notwendigen konstanten Fördervolumina zu aufwendig.

D A T E N E R F A S S U N G

und

D A T E N V E R A R B E I T U N G

Datenerfassung

Methodische Folge aus den Überlegungen im Kapitel 'Vermischung und Zeitverschiebung' ist die Forderung nach möglichst kurzen Meßintervallen und - dies auch als Folge davon - möglichst geringen Änderungen der Parameter während der verstrichenen Zeit zwischen den Einzelmessungen. Diese Forderung wird bei den einzelnen Variablen in sehr unterschiedlichem Maße erfüllt. Der Verfeinerung der Meßmethoden ist dort eine Grenze zu setzen, wo entweder der Patient gestört, das Pflegepersonal zu sehr beansprucht, der technische Aufwand zu groß würde oder aber, wo die Verfeinerung keine zusätzlichen Aussagen mehr liefern würde. Diese untere Grenze wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht erreicht.

Folgende Variablen wurden vom Beginn der Operation an erfaßt¹⁹ :

- | | |
|----------------------|--|
| - Urinqualitäten | Osmolarität
Spez. Gewicht
Na-Konzentration
K- Konzentration
Harnfluß in [ml/min] |
| - Serumqualitäten | Osmolarität
Na-Konzentration
K- Konzentration |
| - Flüssigkeitszufuhr | Fluß in [ml/min] |

Die Apparatur mißt das spez. Gewicht automatisch, und zwar immer dann, wenn seit der letzten Messung sowohl 30 ml Urin aus dem Katheter geflossen als auch mindestens 12 min vergangen sind. Auf dem Analogschreiber wird der Meßwert durch 3 Punkte auf dem zeitgeeichten Papier aufgezeichnet (s.S. 9,20). Nach Entfernen des Katheters wurde das SG mit einer Meßspindel (nach Vogel) gemessen, aus derselben Probe wurden die restlichen Konzentrationswerte im Labor bestimmt.

Die Osmolarität des Urins wurde im Labor mit einem Halbmikro-Osmometer der Fa. Knauer gemessen. Das Probenmaterial dazu zieht der Fraktionssammler aus dem Spezifimeter ab. Die Zeit zwischen Abfüllen und Bestimmung der OSM im Labor war stets kleiner als 8 std. Eine Testuntersuchung ergab, daß sich die Werte während der Lagerung der Proben nur unwesentlich veränderten. Bei jeder

Kontrolle der Apparatur wurde auf das eben zur Füllung anstehende Röhrchen die Uhrzeit geschrieben, wodurch eine zeitliche Zuordnung der Laborwerte zu den automatisch gemessenen Parametern möglich wurde.

Na- und K-Urinkonzentrationen wurden mit einem Flammenphotometer der Fa. Ima aus den gleichen Probenröhrchen wie die OSM bestimmt. Auch hier war die Veränderung der Werte durch Stehenlassen der Proben zu vernachlässigen.

Messung des Harnzeitvolumens

a. maschinell über den Katheter

Das Volumeter liefert Volumen-Inkremente, die auf dem Schreiber am Zeitpunkt ihrer Messung aufgezeichnet werden. Diese Zuwächse ergeben zusammen mit ihrem Zeitverlauf den Harnfluß in ml/min. Man kann annehmen, daß das registrierte Einzelvolumen seit der letzten Messung kontinuierlich gleichstark in das Volumeter zugeflossen ist, da die Auflösung auf der Volumenachse kleiner oder gleich 20 ml ist (Spezifimeter!). Dies entspricht einer linearen Interpolation des Inkrements über diesen Zeitraum. Das resultierende Harnzeitvolumen ist jener Durchfluß, der am Ende des Katheters und der Zuleitungsschläuche herrscht und gibt deshalb die Nierentätigkeit nur indirekt wieder (s.S. 6).

b. von Hand nach Entfernen des Katheters

Die Patienten wurden aufgefordert, möglichst oft Wasser zu lassen. Trotzdem waren die Harnportionen jedesmal so groß (≥ 100 ml), daß fraglich ist, ob die lineare Interpolation auch hier gerechtfertigt ist. Dieser fragliche Meßfehler muß deshalb in der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

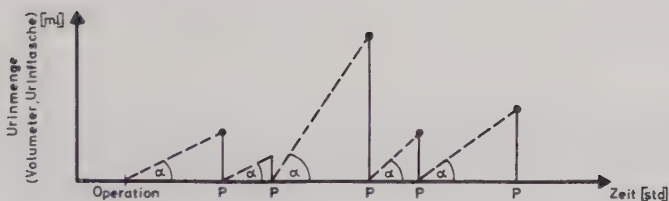
Flüssigkeitszufuhr

a. orale Zufuhr

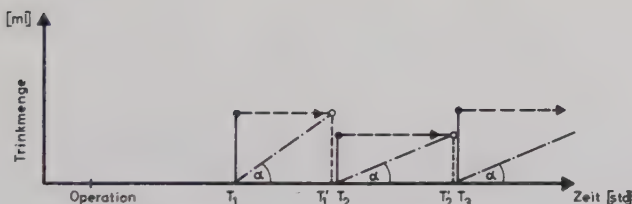
Größe und Zeitpunkt der Darreichung der Einzeltrinkmengen wurden auf dem Schreiber oder von Hand aufgezeichnet. Im Gegensatz zum maschinell gemessenen Harnvolumen führt hier die geringe Auflösung (ca 100 ml; zugleich kleinste Einzelgabe) und die Tatsache, daß diese Einzelgaben sicherlich nicht gleichmäßig verteilt bis zur nächsten Gabe getrunken werden, zu einem methodischen Fehler, der in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden muß. Diese Inkremente werden auf die Zeit zwischen dieser und der nächsten Einzelgabe bezogen, also auf die Folgezeit linear verteilt. Durch Kleinhalten der Einzelgaben wurde versucht, den Meßfehler zu unterdrücken; diese Maßnahme wird allerdings durch den pflegerischen Aufwand begrenzt.

b. parenterale Zufuhr

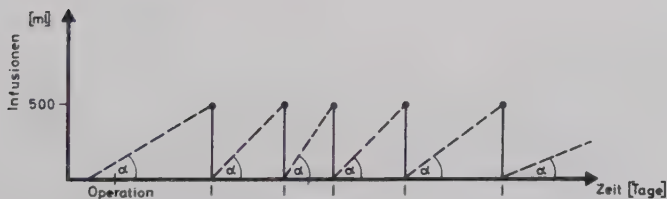
Die notwendigen Mengen wurden über den ganzen Tag verteilt infundiert. Dies führt zu einem fast konstanten Fluß über jeweils 24 std.



P = einzelne Urinportionen
 α = Fluß in [ml/min] für jedes Intervall



T = einzelne Trinkmengen
 T' = verschobene Trinkmengen
 α = Fluß in [ml/min]



I = Anhängen einer neuen Infusionsflasche
 α = Fluß in [ml/min]

Abb.30 Schematische Darstellung der Flußberechnungen
 (Harnfluß und Einfuhrfluß)

Serumqualitäten

Zu festgelegten Zeitpunkten (2 mal tägl.) und immer dann, wenn der Wasserhaushalt interessierende Veränderungen aufwies (erkennbar durch SG- und Harnvolumen-Kurve), wurde Blut abgenommen. Osmolarität, Na- und K-Konzentration wurden mit Osmometer und Flammenphotometer bestimmt. Die notwendige Häufigkeit der Punktionen führte zu erheblichen Schwierigkeiten (z.B. Phlebitis); die methodisch geforderte Häufigkeit konnte oft nicht eingehalten werden, bisweilen war das Gewinnen von Blutproben sogar ganz unmöglich.

Theoretisch-methodische Überlegungen

Eine 'abstrakte'

Definition des hier interessierenden zentralen D.I. nach Hypophysektomie könnte so lauten: Störung des Wasserhaushalts im Sinne einer gesteigerten Diurese aufgrund einer Fehlregulation im ADH-System. Der D.I. ist in der Literatur als Krankheitsbild²⁰ und unscharf umschrieben. Aus gutem Grund erfolgt hier eine Beschränkung auf die Beschreibung von Teilmengen der Definition, nämlich von D.I.-artigen Zuständen. Neben dem selbstverständlichen Ausschluß von (renalen und anderen) Störeinflüssen ergeben sich folgende methodische Mindestanforderungen an eine Definition des Krankheitsbildes D.I.:

- Einbeziehung aller Grundparameter des Wasserhaushalts in die Definition:

- a. Einfuhrfluß
- b. Ausfuhrfluß
- c. OSM des Serums
- d. OSM bzw. SG des Urins
- e. ADH-Konzentration im Blut

- Übereinkunft darüber, wie lange solche Zustände anhalten müssen, damit man ggf. von D.I. sprechen kann. Die Literaturangaben beziehen sich auf Mittlungen der Parameter (z.B. Ausscheidungsmenge) über Zeiträume bis zu 24 Stunden und unterstellen damit ebenso lang anhaltende Störungen²¹. Die kurzintervallige Untersuchungstechnik in dieser Studie machte aber polyurische Zustände sichtbar, die z.T. nur 7 Stunden insgesamt andauerten (incl. Beginn- und Abklingphase!) und ohne Therapie verschwanden.

Akzeptiert man die 'abstrakte' Definition, so kann man methodisch folgendermaßen vorgehen:

1. Messung des ADH-Spiegels im Blut sooft wie möglich und an allen interessierenden Zeitpunkten

2. Überprüfung des Ergebnisses auf Signifikanz der Abweichung von der Norm

3. Logischer Schluß

Basierend auf diesem logischen Schluß: 'Insidus oder nicht' kann man für die Parameter a. bis d. statistische Normwerte errechnen, die dann zu einer indirekten Definition des Zustandes führen. Fehlt hingegen die ADH-Bestimmung, so muß man neue Hypothesen einführen und überprüfen. Man könnte beispielsweise annehmen, daß immer dann ein D.I. vorliegt, wenn hypotoner Urin fließt, ohne daß die Flüssigkeitszufuhr dafür verantwortlich gemacht werden kann. Diese Unterstellung führt aber aus zwei Gründen zu Schwierigkeiten:

- Die Frage der Verantwortlichkeit ist hinsichtlich Größe und Dynamik, sowie hinsichtlich der Zeit zwischen Einfuhr- und Ausfuhrveränderung noch ungeklärt.
- Der 'selbstverständliche' Ausschuß fremder Einflüsse (vegetative, renale, psychische usw.) stellt ein methodisch schwer anzugehendes Problem dar.

Die vorliegende Studie war so angelegt, daß sie ohne Zusatzhypothesen auskommen konnte. Ziele waren die Untersuchung eines neurochirurgischen Patientengutes und die Definition des Krankheitsbildes bzw. Zustandes D.I.. Nachdem die Datenerhebung abgeschlossen war, die nur bei 3 der 10 Patienten nach 'klinischem Ermessen' einen D.I. ergab, zeigten sich als Ergebnisse der Datenverarbeitung bisher vollkommen unbekannte Charakteristika der Urin-Konzentrations-Kurven. Diese verbieten es, mit den bisher angesammelten Informationen eine Definition des D.I. zu versuchen. Diese Ergebnisse, die im Folgenden beschrieben und diskutiert werden, stellen m.E. genügend Anlaß dar, in Zukunft genauere und ausführliche Erhebungen durchzuführen. Nur so kann der jetzt noch recht verwaschene Begriff 'zentraler D.I.' exakter gefaßt werden, und der klinischen Neuroendokrinologie brauchbares neues Material zugeführt werden.

Aufbereitung der Meßdaten

- Vorbemerkung

Die Schlüssel-Parameter des Wasserhaushalts für die klinische Diagnostik sind Harn- und Serumkonzentrationen, Harnfluß und Flüssigkeitsaufnahme. Abgesehen von den vier Harnkonzentrationen OSM, SG, Na und K sind alle Parameter zu unterschiedlichen Zeiten gemessen und dokumentiert. Dies führt dazu, daß am Zeitpunkt eines interessierenden Ereignisses nicht für alle Parameter ein aktueller Wert vorliegt. Man kann aber - zumindest als Hypothese - annehmen, daß sich innerhalb genügend kurzer Zeiträume die einzelnen Größen linear ändern; deshalb kommt man bei der in dieser Studie gegebenen Meßhäufigkeit mittels linearer Interpolation zu einigermaßen korrekten aktuellen Werten aller Variablen für jeden beliebigen Zeitpunkt.

Die Meßintervalle der Harnqualitäten sind durch den Arbeitstakt der Apparatur bestimmt (s.S. 10); legt man eine Tages-Ausscheidungsmenge von ca 2000 ml zugrunde, so kommt man auf Zeiten von weniger als 30 min zwischen den Messungen. Dies hat sich anhand der Daten bestätigt. Daraus wird eine Rechtfertigung der linearen Interpolation abgeleitet.

Die parenterale Flüssigkeitszufuhr ist bereits durch die Praxis und die Datenerfassung linear verteilt, für die orale Einfuhr wird die Linearität in Kenntnis eines möglichen Fehlers postuliert.

Die Serumqualitäten wurden nur selten bestimmt (s.S. 44) und wurden deshalb nicht in die Datenverarbeitung miteinbezogen. Da sie aber immer dann, wenn ein fraglicher D.I. vorlag, bestimmt wurden, können sie an solchen Einzelpunkten in die Wertung der Ergebnisse miteinbezogen werden.

Für die Flußgrößen (Einfuhr/Ausfuhr) sind 2 Verfahren der linearen Interpolation möglich:

1. Berechnung des Flusses in [ml/min] für jedes Intervall, Bezug der erhaltenen Werte auf jeweils das ganze betrachtete Intervall, anschließend Aufsuchen der aktuellen Werte für z.B. Abstände von 15 min.

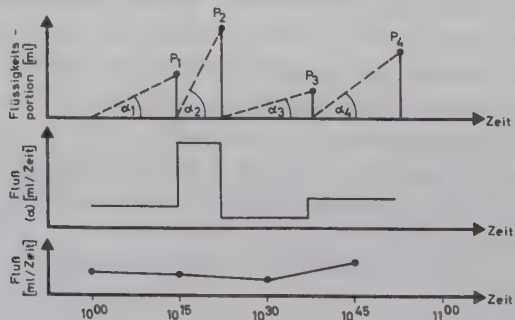


Abb.31 Flußberechnung: Intervallmethode

Wie man sieht, besteht hier die Gefahr, daß Spitzen²² der Flußkurve verschwinden; die Kurve wird geglättet, allerdings auf Kosten eines Informationsverlustes.

2. Bildung einer sog. Summenkurve, Berechnung von Inkrementen für z.B. 15 min - Abstände, anschließend Umformen in den Fluß. Auch hier wird die Kurve geglättet, allerdings ohne nennbaren Informationsverlust.

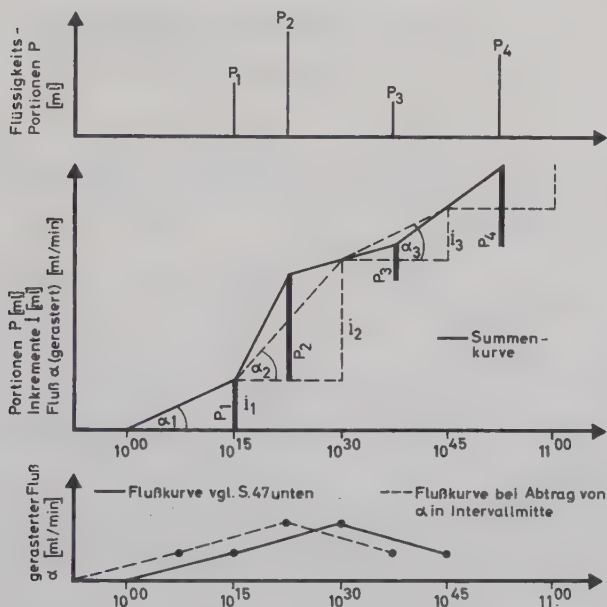


Abb.32 Flußberechnung: Summenkurven-Methode
(Ausgangsdaten wie in Abb.31)

Es zeigt sich also, daß das zweite Verfahren dem ersten vorzuziehen ist.

Die Zeichnungen beziehen sich auf den Harnfluß. Für die orale Einfuhr gelten sie ebenfalls, wenn man die Original-Inkmente jeweils um einen Original-Zeitpunkt nach rechts verschiebt. Berechnet man für die parenterale Einfuhr die Menge, die während z.B. 15 min geflossen ist, braucht man sie nur zum Zuwachs der oralen Einfuhr hinzu zu addieren und erhält so den gesamten Einfuhr-Fluß.

Die Urinkonzentrationsgrößen werden aus ihrem Originalverlauf heraus interpoliert. Es ergibt sich hier ebenfalls eine Glättung mit Informationsverlust. Dieser Verlust ist allerdings vernachlässigbar gering, da die Konzentrationen innerhalb des üblichen Intervalls von < 30 min sich nicht sehr stark verändern. Hinzu kommt, daß bei den interessierenden Harn-hypotonen Zuständen die Meßintervalle bis auf 12 min absanken (Arbeits-takt!).

Die 10 ml Urin, die der Fraktionssammler aus dem Spezifimeter abzieht, fehlen in der Volumeter-Kurve. Dieser Fehler wird dadurch korrigiert, daß dieses Volumen an den Zeitpunkten der Harnkonzentrationsmessung der Volumeterkurve wieder hinzu-addiert wird.

Der Übergang von Maschinenmessung auf Handmessung wird in der Verarbeitung der Daten nicht berücksichtigt, aber in der optischen Darstellung der Datenverläufe markiert und in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen.

- Glättung der Flußkurven

Durch Glätten der Flußkurven können kleine artifizielle Spitzen herausgefiltert werden, wie sie z.B. durch die 30 ml - Schübe (Spezifimeter 20 ml + Laborprobe 10 ml, s.o.) verursacht werden. Experimentell muß herausgefunden werden, wo die Glättung so stark ist, daß auch aussagekräftige Spitzen und Höhen verschwinden, bzw. wo sie so schwach ist, daß auch nichtssagende Spitzen zurückbleiben.

Ein gängiges Verfahren solcher Glättung ist die sog. 'gleitende Mittlung': bei einer 'Glättung über 5 Stützen' wird z.B. aus den Einzelwerten 1 bis 5 der Mittelwert gebildet, und dieser am Zeitpunkt des dritten Einzelwertes abgetragen. Anschließend Mittlung über Stütze 2 bis 6, Abtrag bei Stütze 4, usw.. Da aber unklar ist, wie hoch und wie breit eine solche Spitze sein muß, daß man sie als aussagekräftig ansehen kann, ist man gezwungen, mehrere verschiedene Glättungen durchzuführen, und diese anhand der anderen Parameterverläufe zu bewerten.

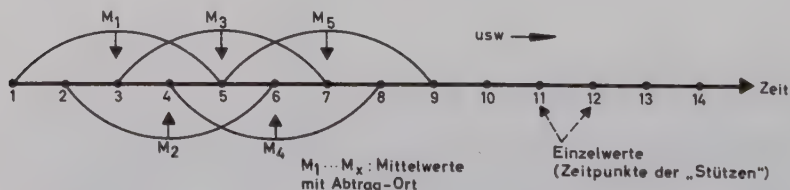


Abb.33 Schematische Darstellung der "gleitenden Mittlung" (über 5 Stützen, mit Abtrag in Intervallmitte)

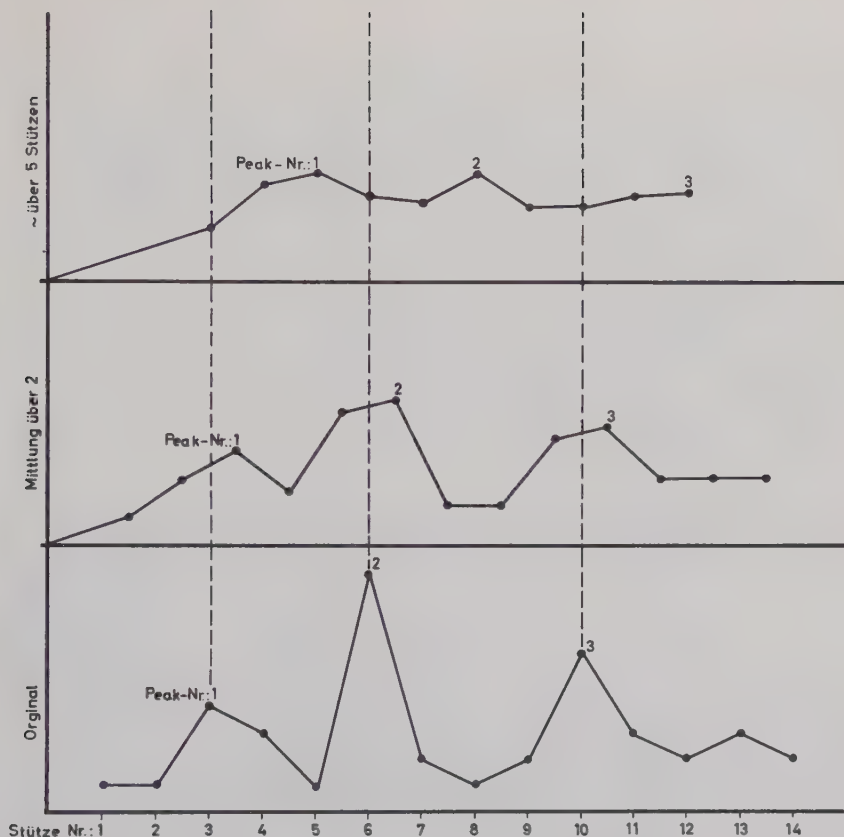


Abb.34 Schematische Darstellung verschiedener Glättungen

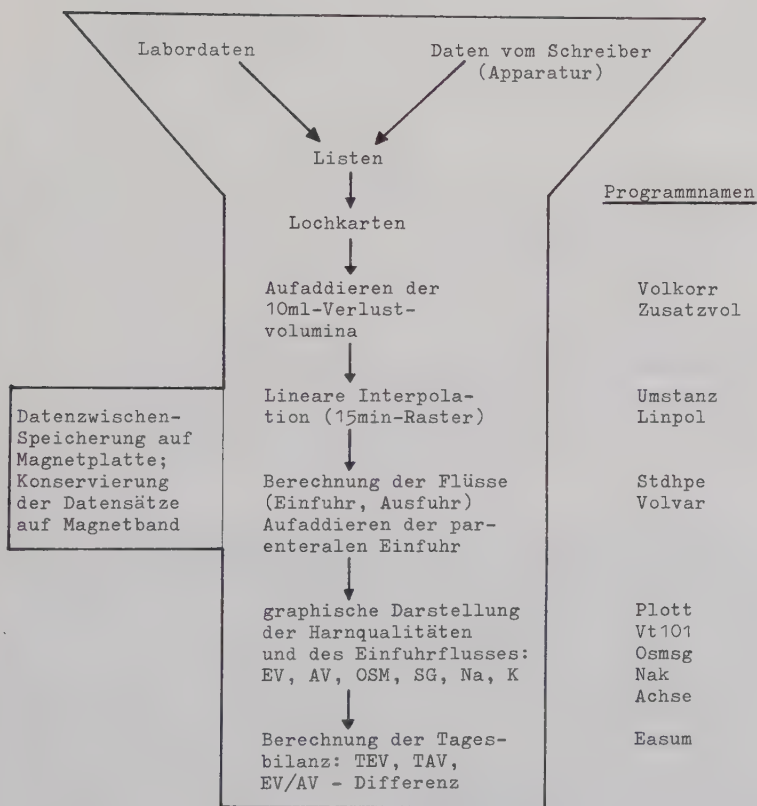
Man sieht in dieser Abbildung, daß sich die Peaks auf der Zeitachse gegenüber der Originalkurve nach rechts verschieben. Diese Verschiebung nimmt mit dem Grad der Glättung zu und ist desto geringer, je kürzer die einzelnen Intervalle sind.

Jede Glättung bedeutet einen Informationsverlust im Verhältnis zu den Originaldaten. Andererseits werden durch eine solche Maßnahme eventuell unwesentliche Ereignisse (Informationen) unterdrückt. Beim vorliegenden Material verschwinden durch die erste Glättung (lineare Interpolation) und durch eine gleitende Mittlung über 3 Stützen alle kleinen Peaks; solche, die mit einer Änderung der Konzentrationswerte einhergehen, bleiben erhalten.

Programmablauf Im Folgenden wird der Auswertungsgang bis zu einer graphischen Darstellung der Parameterverläufe skizziert. Sämtliche Programme und Verfahren, die darüberhinaus auf das Material angewandt wurden, führten zu der Einsicht, daß in der gegebenen Situation diese Ergebnisform alleine geeignet ist. Die vollkommen neuen Erkenntnisse, die damit gewonnen werden konnten, eröffnen nämlich äußerst komplexe Aspekte der Wasserhaushalts-Störungen, deren Klärung entschieden größerer Datenmengen bedarf.

Die unten skizzierte Programm-Bibliothek wurde für einen Großrechner (Telefunken TR 440 Doppelprozessor) entwickelt. Wichtige Merkmale sind leichte Bedienbarkeit auch durch Laien und Flexibilität im Anschluß von weiterführenden Verfahren. Der Ablauf kann von einem Fernschreiber (Fernsehschirm) aus gesteuert und überwacht werden. Auf der benutzten Maschine werden pro Patient ca 5 Minuten Rechenzeit verbraucht.

Schema: Ablauf der Datenverarbeitung



AV	Ausfuhr-Volumen
TAV	Tages-Ausfuhr-Volumen
EV	Einfuhr-Volumen
TEV	Tages-Einfuhr-Volumen

Die im Laufe der Auswertung angefallenen verschiedenen Datensätze mußten auf Magnetband zwischengespeichert werden, da sie Ausgangspunkt für verschiedene weiterführende statistische Verfahren sind.

Die Steuerung des gesamten Programmablaufs, der Datentransporte sowie die Gesprächsverbindung zu einem Fernschreiber übernimmt ein übergeordnetes Steuerprogramm.

Weiterführende Berechnungen Auf die Daten sind viele verschiedene weiterführende statistische Verfahren angewandt worden. Durch die folgende Übersicht soll nur die Richtung aufgezeigt werden, in der weiterzuarbeiten sich lohnt. Schon die Darstellung der bisher benutzten, erfolgversprechenden Verfahren würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, noch viel weniger können deshalb die Irrwege, die im Laufe der Arbeit begangen worden sind, aufgezeigt werden. Die vorläufigen Ergebnisse dieser Auswertung zu veröffentlichen, ist wegen der noch ungenügenden Fallzahl nicht ratsam.

Bei den gewonnenen Daten handelt es sich um sog. Zeitreihen, d.h. um zeitliche Abfolgen voneinander abhängiger Meßpunkte. Auf solche Zeitreihen werden spezielle, bis heute noch nicht restlos gesicherte statistische Methoden angewandt (Time-Series-Analysis).

Den gleichen Erfolg, besonders auf dem Gebiet der klinischen Medizin, verspricht die sog. heuristische Statistik. Dies bedeutet, daß man 'plausible' Entscheidungen systematisiert und auf ihre Aussagekraft hin untersucht. Man geht hierbei einen unüblichen Weg: Zuerst kommt nicht die logische Analyse und darauf basierend dann das Verfahren, sondern zuerst die Anwendung einer Idee auf das Material und dann Überprüfung auf statistische und sachliche Richtigkeit.

Viele Verfahren dieser Statistik-Variante arbeiten mit diskontinuierlichen, meist binomialen Variablen; z.B. kann man die Urin-OSM-Werte einteilen in 'unter dem Plasma-Niveau' und 'über dem Plasma-Niveau'. Wenn man nun dieses Kriterium (Plasmagrenze) auf den Verlauf des Ausführflusses oder des SG anwendet, erhält man für jede Variable zwei Verteilungen: Eine für 'Kriterium erfüllt' und eine für 'Kriterium nicht erfüllt' (mit Mittelwerten, Modalwerten usw.). Ergebnisse solcher Verfahren sind besonders für den Kliniker wertvoll, da ihm 'Grenzwerte' geliefert werden. Nun kann man natürlich für mehrere Variablen zugleich auf Erfüllung der vorgegebenen Kriterien überprüfen und erhält dann ggf. sinnvolle Kriterium-Kombinationen wie: Einfuhr der letzten Stunde unter x [ml], Ausfuhr über y [ml/min] und SG unter z für bestimmte Zeitpunkte (z.B. für die Zeit eines klinisch erkannten D.I.)²³.

Ein mathematisch fundiertes Programm hierzu stammt von McKelvey und Zavoina aus den USA (Veröffentlichung darüber steht noch aus; Probitanalyse mit bis zu 5 Kriterien ($\approx$ unabh. Variablen) und maximal 10 Grenzwerten für die abhängige Variable (z.B. D.I. oder nicht)).

Für statistisch noch wenig durchforschtes Neuland wie den D.I., insbesondere unter den neurochirurgischen Vorbedingungen, eignen sich Methoden, die gröber und dafür 'schlagkräftiger' arbeiten, besser. So die graphische Darstellung von Korrelationen (Erkennung von Enklaven oder Exklaven), Diagramme der beschriebenen Kriteriumsverfahren (Verschiebung von Häufigkeitsgipfeln auf der Skala der Abhängigen oder nicht), usw.

Um es deutlicher zu sagen: Ohne anschauliche (d.i. meistens zeichnerische) Darstellung der erhobenen Daten ist bei so komplexen biologischen Systemen auch die raffinierteste Statistik vergeblich.

ERGEBNISSE

Patientengut

Bei 10 Patienten wurde der Wasserhaushalt nach Entfernung des Hypophysentumors untersucht. Zur Diagnose Hypophysenadenom hatten entweder hormonelle Störungen (Amenorrhoe, Akromegalie) oder Einschränkungen des Sehvermögens geführt. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors über das Diaphragma Sellae hinaus wurde der transcranielle oder der transsphenoidale Operationsweg zur Sella gewählt. Teilweise wurde zur vollständigen Entfernung der Tumoren zweizeitig operiert, d.h. in erster Sitzung transnasal (= transsphenoidal), in zweiter Sitzung transcraniell. In einem Fall wurde während der transnasalen Operation mit einer Sonde kryotherapiert.

Zwei Patienten wurden ausschließlich 'von Hand', das heißt ohne die Apparatur untersucht (HM); einmal (Pat. Wal) war die Apparatur noch nicht gebaut, ein anderes Mal war das Anlegen eines Blasenkatheters nicht indiziert (Pat. Poe). Bei den restlichen acht Patienten wurde von Beginn der Operation an solange 'maschinell', d.h. mithilfe der Apparatur gemessen (MM), bis der Katheter gezogen werden konnte. Anschließend wurden die Messungen ohne die Apparatur fortgesetzt (HM) und zwar in möglichst geringen Meßintervallen.

Die Maschinenmessung dauerte im Schnitt 4 Tage (1.5 bis 7 Tage), die gesamte Überwachungszeit 10 Tage (4 bis 14 Tage), vom Beginn der Operation an gerechnet; später war nach klinischen Erfahrungen nicht mehr mit einem erstmaligen Auftreten eines D.I. zu rechnen. Der Operationstag wird im Folgenden als 1. Tag bezeichnet. Bei HM wurden stets weniger als 15 Meßpunkte, bei MM stets mehr als 45 Messungen pro 24 std erreicht.

Name	Tumor/ OP- Indikation	OP - Methode	Meßart MM Tage HM		Gesamt- Dauer Tage
Wal ♂	fetal. Adenom s.s.	transcraniell (re - frontal)	—	14	14
Radt ♂	inaktives A. s.s.	transcraniell (re - frontal)	5	—	5
Poe ♂	Akromegalie i.s.	transnasal	—	8	8
Har ♂	inaktives A. s.s.	transnasal	3	7	10
Ger ♂	Akromegalie i.s.	transnasal +Kryotherapie	3	4	7
Rab ♂	Akromegalie i.s.	transnasal (selektiv)	3	8	11
Aig ♂	inaktives A. s.s.	transnasal	1.5	9.5	11
He ♀	inaktives A. s.s.	transcraniell (re - frontal)	7	—	7
Haim ♀	Akromegalie s.s.	transnasal	4	7	11
Obe ♀	inaktives A. s.s.	transnasal	4	5	9

Tabelle I : Indikationen, Operationsmethoden und Meßmethoden bei den 10 Patienten mit Aufschlüsselung nach Dauer der Maschinenmessung (MM) bzw. Handmessung (HM).

i.s. intraselläres Wachstum
s.s. Ausdehnung nach suprasellär
A. Adenom

Durstversuch

Zur Orientierung über die präoperative Situation des Wasserhaushalts wurde 2 bis 4 Tage vor der Operation ein 17-std-Durstversuch bei den Patienten durchgeführt²⁴. Zwei Durstversuche fielen (schwach) pathologisch aus, weil der psychische Streß des Dursten-Müssens so stark war, daß die Patienten nachts heimlich tranken. Da aber von den Tagen vor dem Durstversuch bereits einige Urin-OSM-Werte jenseits 750 mOsm vorlagen, bestand kein Anlaß, den Durstversuch zu wiederholen. Gerade unter diesem Aspekt mangelnder Mitarbeit, aber auch unter dem der Hygiene modifizierte ich im Verlauf der Studie den Durstversuch dahingehend, daß nicht Sammel-Urin-Portionen gewonnen wurden, sondern bei jedem Wasserlassen Menge und Zeit notiert und eine Probe abgefüllt wurde. Dies haben die Patienten, ebenso wie die Anweisung, möglichst oft Wasser zu lassen, selbständig und exakt durchgeführt. Der Effekt ist eine genauere Information über den Konzentrations- und Ausscheidungsverlauf, Gewinnung der Chance, vor dem heimlichen Trinken doch einen (bereits genügend) hohen Urin-OSM-Wert zu erhalten und nicht zuletzt das Wegfallen des unhygienischen Sammelurin-Gefäßes²⁵. Bei allen Patienten belegten entweder der Durstversuch oder einzelne Urin-OSM die ungestörte Konzentrationsfähigkeit. Die maximal erreichten Werte lagen im sicherlich Gesunden zwischen 756 und 1323 mOsm. Die unterschiedliche Steigung der Geraden im unten abgebildeten Diagramm (OSM am Beginn des Durstversuchs und maximal erreichte OSM) beruht zum Teil auf der sehr unterschiedlichen Situation des Wasserhaushalts vor dem Durstversuch, zum Teil auf dem wechselnden Ernst der Mitarbeit der Patienten.

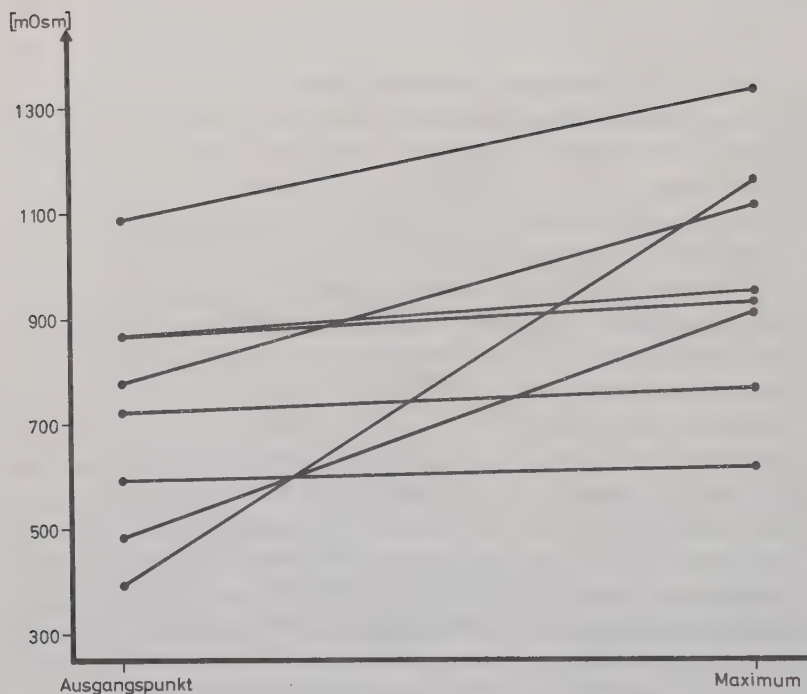


Abb. 35 Ausgangspunkt und maximal erreichte Urin-OSM während des 17-std-Durstversuchs bei 8 Patienten (s.S. 57).

Die Serum-OSM stiegen, wenn überhaupt, so nur geringfügig an; das Abfallen der OSM von 19 Uhr bis 9 Uhr (bzw. 11 Uhr) des nächsten Tages bei einigen Patienten legt den Verdacht nahe, daß das längere Stehenlassen der Seren von Vorabend zu Verschiebungen der Elektrolyte geführt hat. Es empfiehlt sich also, stets sofort oder zumindest in gleichbleibendem zeitlichen Abstand von der Blutentnahme zu messen.

Das steile Abfallen der Serum-OSM bei einem Pat. von 9 Uhr nach 11 Uhr ist sicherlich nicht durch starkes Trinken bedingt (Beweis durch Urin-OSM); da auch ein Meßfehler ausgeschlossen ist (Mehrfachbestimmung), fehlt eine Erklärungsmöglichkeit.

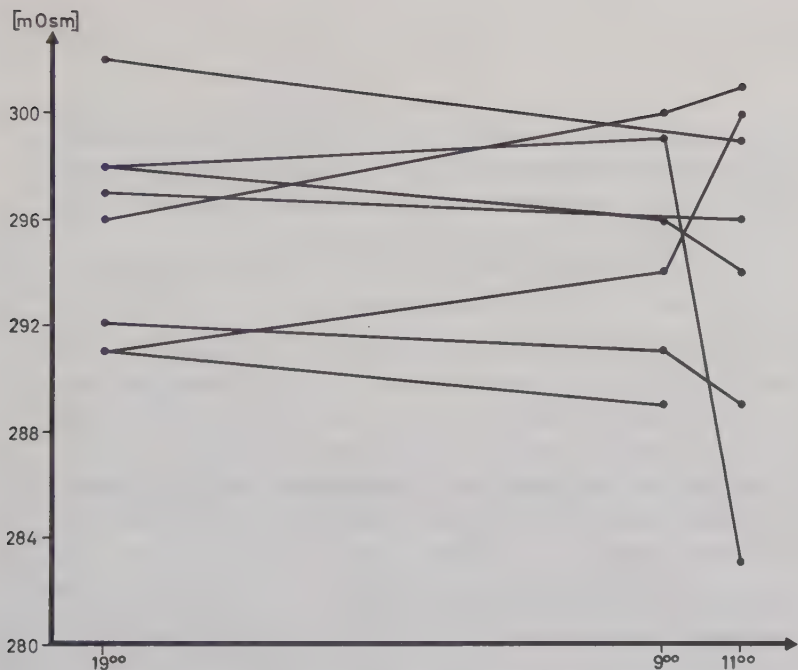


Abb.36 Verlauf der Serum-Osmolaritäten während des Durstversuchs bei 8 Patienten.

Die Patienten verloren im Schnitt ca 1 kg Körpergewicht. Die Tatsache, daß dieser Verlust z.T. geringer war als die Ausscheidungs-
menge, beschreibt genau, wie schwierig die Durchführung dieses Versuches ist. Man könnte den Durstversuch in Zukunft schon vor Ende der 17-std-Frist abbrechen, wenn bestimmte Bedingungen, z.B. Urin-OSM über 750, erfüllt sind²⁶.

Auswertung der Kurven

- Die Verlaufskurven lassen sich in zwei Klassen einteilen:
- 'normale' Kurven oder Kurventeile (von mindestens 72 std Dauer), deren Urin-OSM an keiner Stelle unter 500 mOsm liegt und zumindest kurzzeitig 750 mOsm überschreitet
 - 'pathologische' Kurven oder Kurventeile. Diese werden durch Ausschluß des Kriteriums 'normal' definiert.

Diese Einteilung lehnt sich an jene für den 17-std-Durstversuch²⁷ an, ist aber insofern strenger, als hier die Grenzwerte ohne Dursten erreicht werden müssen.

Bei der Auswertung der 'pathologischen' Verlaufskurven zeigten sich folgende 'Unregelmäßigkeiten' der Harn-OSM und des Harn-SG (als Unregelmäßigkeit wird hier eine Schwankung um z.B. mehr als ± 50 mOsm bezeichnet) :

1. Schnelle, steilflankige Veränderungen
2. Langsame, flache

"

Diese Unterscheidung drängt sich auf, weil im vorliegenden Material neben langsamen Abläufen - davon vollkommen verschiedene - schnell ablaufende Zu- oder Abnahmen dieser beiden Konzentrationsvariablen auftreten, die sich scharf von der Umgebung absetzen. Da der Meßfehler der Apparatur höchstens das genaue Gegenteil, nämlich Abflachung und Beschneidung von Extremen bewirken würde, kann es sich hierbei um keinen Artefakt handeln.

Obwohl der Unterschied zwischen diesen beiden Verlaufsformen geradezu ins Auge springt, ist bisher noch keine exakte mathematische Definition gelungen. Die Kombination der beiden Kriterien: Höhendifferenz und Steigung ermöglicht aber fast immer einwandfreie Trennungen. Der Begriff Höhendifferenz beinhaltet, daß der Betrag 'in einem Zug' überwunden wird; unter Steigung ist auch der Begriff Gefälle (=negative Steigung) zu subsummieren.

Als 'langsamer, flacher Verlauf' werden solche Schwankungen der Urinkonzentrationen bezeichnet, die entweder

- beliebige Höhendifferenzen langsam
(Steigung deutlich kleiner als 30 [mOsm/15min]) oder
- bei beliebig großer Steigung nur geringe Höhendifferenzen
(Höhendifferenz deutlich kleiner 250 mOsm) überwinden.

Unter 'schneller, steiler Verlauf' ist eine Schwankung zu verstehen, die sowohl

- große Höhendifferenzen als auch
- große Steigungen aufweist.
($\Delta \text{OSM größer } 300$ und Steigung größer $20 \text{ [mOsm/15 min]}^{28}$)

Hier ist es von großer Bedeutung, die Daten nach der jeweils benutzten Meßmethode zu unterscheiden (HM oder MM). Große Auflösung und kurze Intervalle erlauben das Sichtbarwerden steiler Abläufe, große Meßintervalle und damit schlechte Auflösung können zu verfälschenden Abflachungen führen. Deshalb sind also flache Verläufe bei HM fehlerverdächtig.

Einige der steilflankigen Veränderungen können im Folgenden wegen Datenmangels nicht verwendet werden; z.B. ist zweimal der Knick am Beginn einer absteigenden Flanke (s.S. 62) nicht dargestellt, ein anderes Mal fehlt die zum gegebenen Zeitpunkt gehörige Ausscheidungskurve.

Das Material wurde keiner anderen Selektion unterzogen als eben der Unterscheidung der Abläufe in schnelle und langsame. Unvollständige Datengruppen wurden von vornherein entfernt. Sicherlich könnte man auch feinere Oszillationen der Kurven einer Analyse unterziehen. Da aber in dieser Untersuchung relativ wenige hypothetisch wichtige Variablen untersucht wurden, und deshalb oft Vergleichsmöglichkeiten fehlen, muß darauf verzichtet werden. Zudem würde eine gesteigerte Empfindlichkeit der Analyse ohne zuvor getroffene Definitionen nur große Fehler einbringen.

Steile Verläufe

Aus den vorliegenden steilen Verläufen läßt sich ein Muster ableiten, nach dem im Prinzip jeder polyurische Zustand abzulaufen scheint:

Steiler Abstieg - Talsohle - steiler Wiederanstieg von OSM und SG innerhalb von 7 bis 16 Stunden (Na- und K-Konzentrationen s.S. 79).

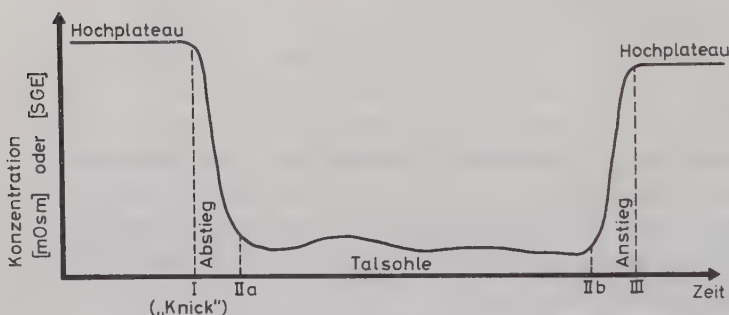


Abb.37 Schematische Darstellung eines 'steilen Verlaufs' ('Muster')

Die Konzentrationswerte verlassen mit einem scharfen Knick die ('normale') Ausgangslage (I), sinken stetig und gleichmäßig steil bis unter die Plasma-Isotonizität von 280 bis 300 mOsm ab. Dort schwenken sie ebenso abrupt in die Talsohle ein (IIa), wo sie mehr oder weniger stark und unterschiedlich lang um eine gedachte Horizontale schwanken. Der spontane, d.h. nicht durch ADH-Gabe verursachte Anstieg verläuft spiegelbildlich zum Abstieg (IIb → III). Im vorliegenden Material finden sich 17 steile Verläufe; 4 Muster sind im Folgenden nicht berücksichtigt, weil die Urin-Konzentrationen entweder die Plasma-Osmolarität nicht bzw. nur geringfügig unterschreiten oder weil der erste Knick aus der Normallage in den steilen Konzentrationsabfall fehlt. Auf eine getrennte Er-

Örterung der Muster ohne Unterschreiten der Plasma-Grenze wird wegen der geringen Anzahl verzichtet.

Die Hypothese eines einheitlichen Musters für die polyurischen Phasen (PUP) ergibt sich aus folgenden Gründen:

- Scharfe Trennung der Veränderungen von der Umgebung
- Deutlich beschleunigter Ablauf der Konzentrationsänderungen
- Deutliches Unterschreiten und Wiederüberschreiten der Plasma-grenze in einem Zug
- Verbindung der steilen Flanken durch einen - insbesondere im Verhältnis zu diesen - deutlich horizontalen Verlauf (Talsohle)

Im Folgenden muß beachtet werden, daß unter den steilen Verläufen auch solche sind, die mit Handmessung gewonnen worden sind. Das Argument, es handele sich hier um Artefakte, wird dadurch abgeschwächt, daß die betreffenden Meßdaten in für Handmessung unüblich kurzen Intervallen erhoben wurden (bewußt gesteigerte Meßhäufigkeit und/oder durch große Ausscheidungsmenge bedingte kurze Intervalle).

Die folgenden Angaben über einzelne Charakteristika des D.I.-Musters sollen die gefundenen Bilder quantitativ beschreiben; sie liefern Diskussionsstoff über Meßmethoden, erlauben Hypothesen über die biologische Wirkungsweise des ADH. Keineswegs aber sind sie als Definition mit dem Anspruch auf allgemeine Gültigkeit zu verstehen. Hierzu bedarf es ja besonders bei biologischen Systemen einer großen Fallzahl, da viele denkbare Einflüsse nicht gemessen und berücksichtigt werden können.

Die Abgrenzung der einzelnen Phasen (s.S. 62) voneinander und von der Umgebung bereitet bisweilen noch Schwierigkeiten, insbesondere dort, wo offensichtlich Datenmangel herrscht oder durch Mahlzeiten, Medikationen und z.B. Krankengymnastik Störeinflüsse auftreten. Diese Abgrenzungen wurden ohne Rechenverfahren rein optisch vorgenommen.

Die folgende Darstellung bezieht sich auf die Daten aus Tabelle II und III (s.S. 64-67). Das aufgeführte Material, das dabei nicht berücksichtigt wird, dient der Vollständigkeit und soll Vergleichsmöglichkeiten für andere Untersuchungen liefern.

	Dauer	Steigung		Höhendifferenz		Harnfluß
	[std]	[mOsm/ 15min]	[SGE/ 15min]	[mOsm]	[SGE]	[ml/ 15min]
Abstieg	3.75	32.33	1.06	485	16	
	3.5	39.28	1.71	550	24	
	2.75	30.09	1.0	331	11	
	1.75	73.57	1.85	422	13	
	6.0	27.7	0.91	665	22	
	5.0	28.25	1.9	565	38	
	3.25	24.46	1.3	318	17	
	4.0	36.43	0.81	583	13	
	3.5	50.0	1.35	700	19	
	1.5	87.66	2.33	526	14	
	3.25	50.46	1.38	656	18	
	4.0	38.06	0.93	609	15	
	1.75	74.57	1.57	522	11	
Anstieg	3.75	33.93	1.53	509	23	
	3.0	42.41	1.0	509	12	
	2.25	45.77	1.88	412	17	
	3.75	45.2	1.2	678	18	
	(9.5)	—	0.47	—	18	
	2.0	40.37	1.62	323	13	
	2.5	33.9	0.4	339	4	
	5.25	28.47	0.66	598	14	
	3.25	38.61	0.92	502	12	
	10.5	17.57	0.45	738	19	
	1.0	38.0	2.25	332	9	
	5.25	37.9	—	796	—	
	2.25	32.11	1.0	289	9	
Talschle				Max.OSM	Min.OSM	
	0.25			240	240	—
	8.25			240	124	35.24
	11.25			275	140	70.0
	7.0			232	111	94.1
	—			—	—	—
	—			—	—	—
	4.75			319	148	36.84
	7.0			229	55	89.28
	0.5			94	91	135.0
	0.75			129	129	26.66
	8.0			445	185	25.62
	1.25			281	257	14.0
	6.5			403	263	42.3

Fortsetzung S. 65

	Dauer	Steigung		Höhendifferenz		Harnfluß
	[std]	[mOsm/ 15min]	[SGE/ 15min]	[mOsm]	[SGE]	[ml/ 15min]
Gesamtes Muster	7.5					31.0
	14.75					31.44
	16.25					58.61
	12.5					70.40
	—					—
	—					36.63
	10.5					33.33
	16.25					61.53
	7.25					38.62
	12.75					13.52
	12.25					39.79
	10.5					20.71
	10.5					39.28

Tab. II Ausgangsdaten für die Erörterung 'steile Verläufe'

$$SGE = SG \text{ [g/l]} - 1000.$$

z.B.: SG 1040 $\rightarrow$ SGE 40

Höhendifferenz: I $\rightarrow$ IIa und IIb $\rightarrow$ III (vgl. Abb. 37)

			Abstieg	Anstieg	Talsole	Gesamt
Dauer	[std]	M	3.4	4.2	5.05	13.02
		s	1.28	2.86	3.79	3.31
		V _k	37.6	68.0	75.0	25.4
		min	1.5	1.0	0.25	7.25
		max	6.0	10.5	11.25	16.25
Steigung	[mOsm/ 15 min]	M	45.6	36.2		
		s	20.61	7.93		
		V _k	45.2	21.9		
		min	24.46	17.57		
		max	74.57	45.77		
	[SGE/ 15 min]	M	1.4	1.1		
		s	0.46	0.59		
		V _k	32.9	54.5		
		min	0.81	0.4		
		max	2.33	2.25		
Höhendifferenz (Talsohle: Min-Max)	[mOsm]	M	533.0	502.0	Minim.OSM	
		s	119.67	171.46	158.5	
		V _k	22.5	34.2	69.28	
		min	331.0	289.0	43.7	
		max	700.0	796.0	55.0	
	[SGE]				263.0	
					Max. OSM	
		M	17.8	14.0	262.5	
		s	7.24	5.09	102.96	
		V _k	40.7	36.4	39.2	
		min	11.0	4.0	94.0	
		max	38.0	23.0	445.0	
Harnfluß	[ml/15 min]	M			56.9	39.8
		s			38.75	17.34
		V _k			68.1	43.57
		min			14.0	13.5
		max			135.0	70.4

Tab. IIIa : Statistische Größen über 13 polyurische Phasen

$$SGE = SG \left[\frac{g}{l} \right] - 1000.$$

z.B.: SG 1040 → SGE 40

Höhendifferenz: I → IIa und IIb → III

Abstieg Talsohle Anstieg					
I	IIa	IIb	III		
715.46	175.07	191.07	690.08	M	[mOsm]
119.93	23.1	74.59	162.69	s	
16.8	13.0	39.0	25.6	V _k	
545.0	60.0	75.0	457.0	min	
890.0	281.0	314.0	1053.0	max	
20.61	2.84	3.84	17.83	M	[SGE]
6.88	2.67	2.57	5.47	s	
33.4	94.0	67.6	30.7	V _k	
14.0	1.0	1.0	14.0	min	
25.0	11.0	10.0	25.0	max	

Tab. IIIb : Statistische Größen der Punkte I bis III aus
Abb.37 von 13 polyurischen Phasen

$$M = \text{arithmetischer Mittelwert} \quad M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s = \text{Standardabweichung} \quad s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$$

V_k = Variabilitätskoeffizient (relat. Streuung)

$$V_k = s/M \cdot 100 \quad [\%]$$

min = Minimum

max = Maximum

1. Konzentrationsabstieg und Wiederanstieg laufen in im Mittel 3.75 std ab. Die Zeitauern beider Flanken sind wenig gestreut²⁹ und unterscheiden sich nur geringfügig voneinander. Die Talsohlendauer erscheint entschieden weniger homogen; sie ist deshalb als 'weiches, randunscharfes Datum'³⁰ aufzufassen. Welcher Mechanismus dem Faktum zugrundeliegt, daß die Gesamtdauer der einzelnen Muster (die ohne Einwirkung von ADH-Gaben abliefen!) so wenig variiert, ist unklar.

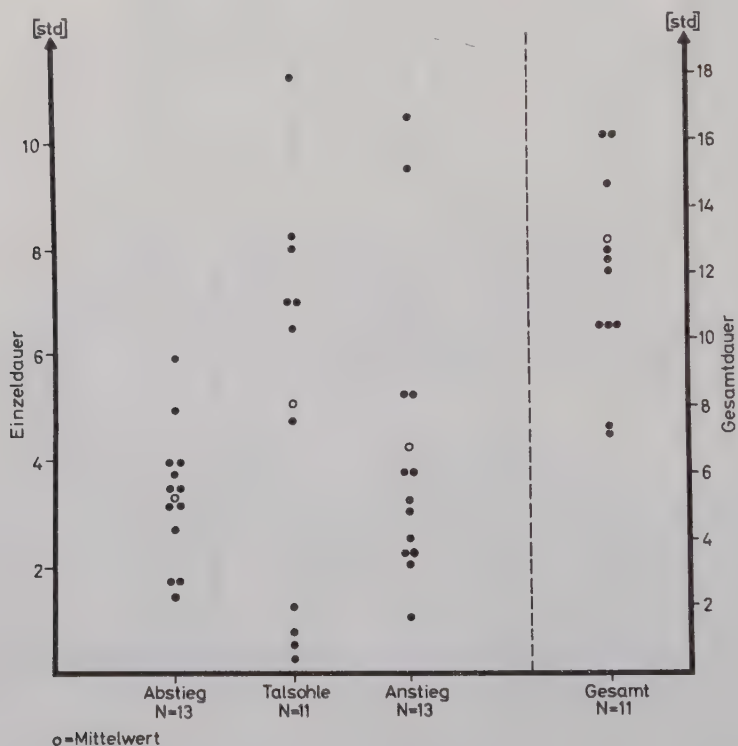


Abb.38 Dauer der einzelnen Phasen des Musters und Gesamtdauer

2. Die Höhenunterschiede, die durch die Flanken überwunden werden, sind - ähnlich wie die Dauer - bei Abstieg und Anstieg relativ gleich; die Streuung wird vor allem durch die unterschiedliche Ausgangshöhe verursacht; die Tiefstpunkte der Flanken (Anfang und Ende der Talsohle) liegen sehr eng beieinander (s. Abb. 43).

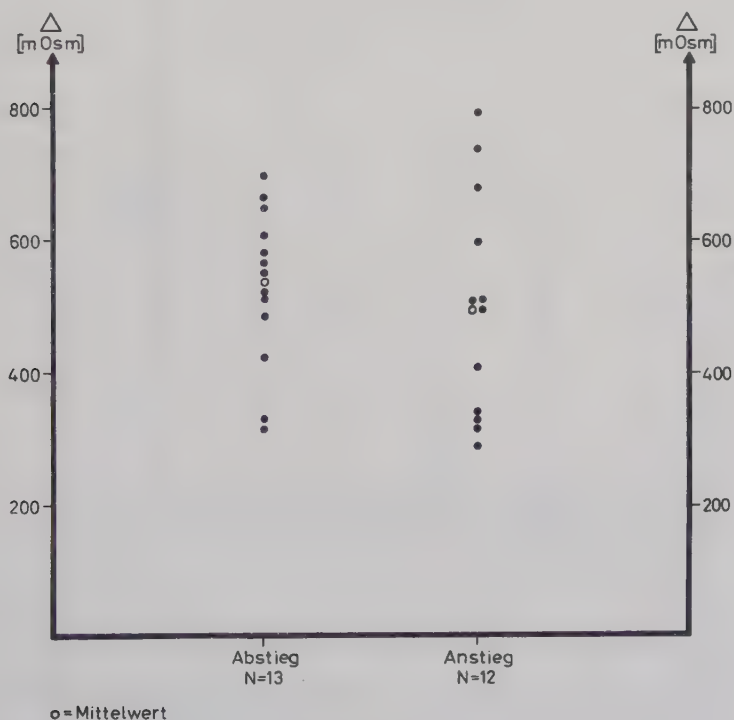


Abb.39 Höhendifferenzen in [mOsm] für beide Flanken

3. Die Gefälle bzw. Steigungen der Flanken zeigen - Folge der Homogenität von Dauer und Höhe der Flanken - ebenfalls eine geringe Streuung und geringe Unterschiede zwischen Abstieg und Anstieg. Ob man hinter der Tatsache, daß die Anstiegsgeschwindigkeiten dichter beieinander liegen, biologische Hintergründe vermuten soll, ist fraglich, und nur an einer größeren Fallzahl zu überprüfen. Die Veränderungsgeschwindigkeit läßt sich in [mOsm/Zeit-

einheit] oder [SGE/Zeiteinheit] ausdrücken. Die bessere Auflösung der OSM-Skala erklärt die größere Streuung des zweiten Maßes (auf 1000 Stufen der OSM kommen 40 Stufen des SG).

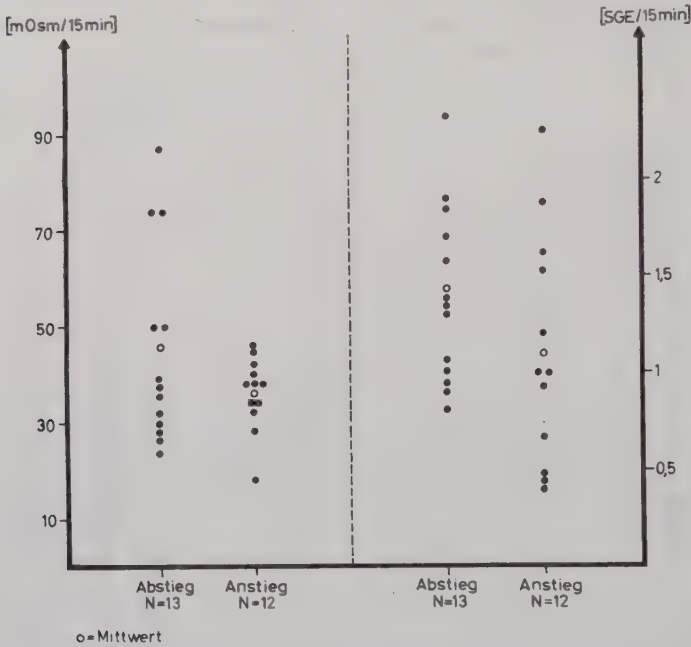


Abb.40 Steilheit der Flanken in $[mOsm/15 min]$ und $[SGE/15 min]$

4. Die Ausscheidungskurve zeigt wie die der Urin-Konzentrationswerte deutliche Schwankungen; diese lassen sich allerdings in kein Muster pressen. Lediglich die Aussage, mit Beginn der absteigenden Konzentrations-Flanke sei ein deutlicher Anstieg des Harnflusses und mit Beginn der ansteigenden Flanke eine Abnahme sichtbar, ist möglich, wenn auch trivial. Diese Inkongruenz der beiden Kurven liegt vermutlich vor allem an den Mängeln der Datenerhebung (s.S. 42).

Rein theoretisch wäre ein zu den Konzentrationen umgekehrt proportionales Verhalten des Harnflusses zu erwarten. Dies zeichnet sich auch in den Ergebnissen der Korrelationsrechnung ab, wird

aber der methodischen Fehlerquellen wegen hier nicht exakt dargestellt (Modell der Verdünnung von starr ausgeschiedenen Mengen/Zeit harmpflichtiger Stoffe, vgl. S. 1).

Berechnet man den Harnfluß über definierte Intervalle z.B. über die Zeit eines ganzen D.I.-Musters, so ergeben sich geringere Fehler, da man Kontrollmöglichkeiten besitzt. Die Feststellung, daß die Talsohle ein 'weiches' Datum ist, wird hier belegt: Die Werte streuen breit, während die für das Mittel über das gesamte Muster sehr eng beieinander liegen. Entsprechend der oben angeführten These von der Reziprozität von Konzentration und Harnfluß ist kein deutlicher Unterschied zwischen dem Harnfluß während der Talsohle und dem während des Gesamtmusters zu erwarten, was sich auch - mit Vorbehalt - am unten abgebildeten Diagramm ablesen läßt.

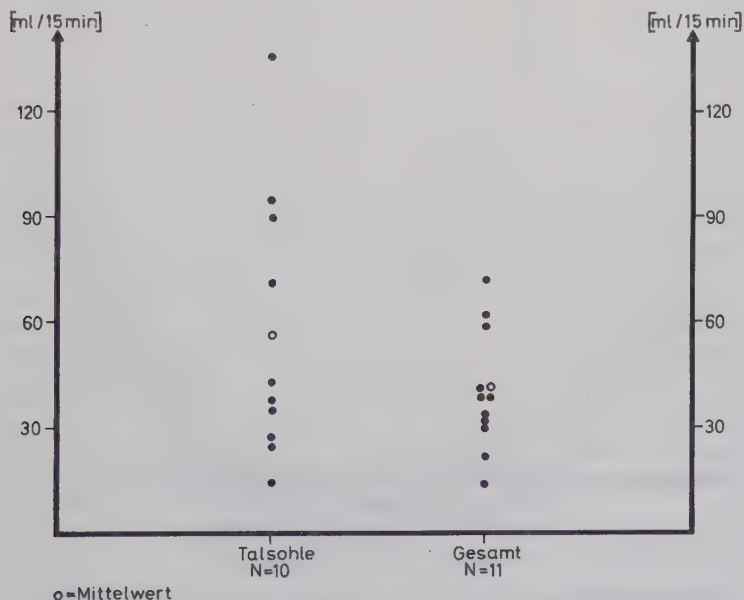


Abb.41 Ausscheidungsmengen gemittelt über die Zeit des Gesamtmusters und der Talsohle

5. Der Begriff: Talsole wurde eingeführt, weil sich zwischen den 'zusammengehörigen' Flanken fast immer eine relativ ruhige, tiefliegende Horizontale findet, und weil die Analyse von zwei gut untersuchten Einzelfällen systematische Veränderungen der Talsoleform mit der Entfernung vom Operationstag ergab. Im Folgenden nur eine globale Darstellung der OSM-Minima und -Maxima während dieser Phase:

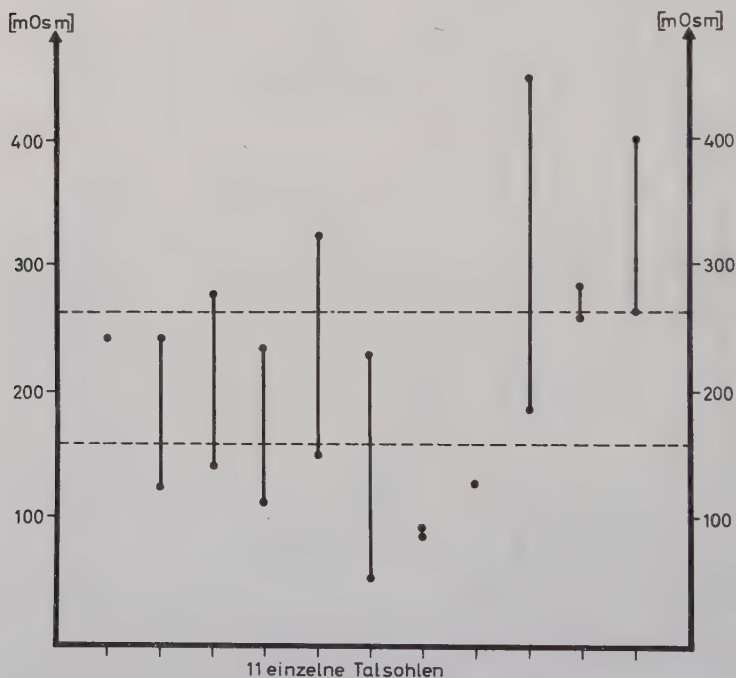


Abb.42 Osmolaritäts-Schwankungen (Minimum und Maximum) während der Talsole von 11 Mustern.

--- unterer und oberer Mittelwert der Schwankung.

Wenn nur ein Punkt: Min. = Max.

6. Der Beginn der Erholungsphase (Punkt III in Skizze auf S. 62) liegt bei 690 mOsm (17.8 SGE)³¹. Da es sich hier um Werte handelt, die ohne Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr erreicht werden, kann man sie als Indiz für eine - zeitweilig - ungestörte ADH-Aktivität ansehen.

Die harten Merkmale des D.I.-Musters sind also die steilen, stetigen Flanken und die bis unter die Plasma-Isotonizität absinkenden Konzentrationswerte während der Talsohle. Dies soll in einem Schema dargestellt werden. Abgetragen sind von 11 Mustern: Anfangs- und Endhöhen der absteigenden und ansteigenden Flanken sowie die Minima der Talsohlen.

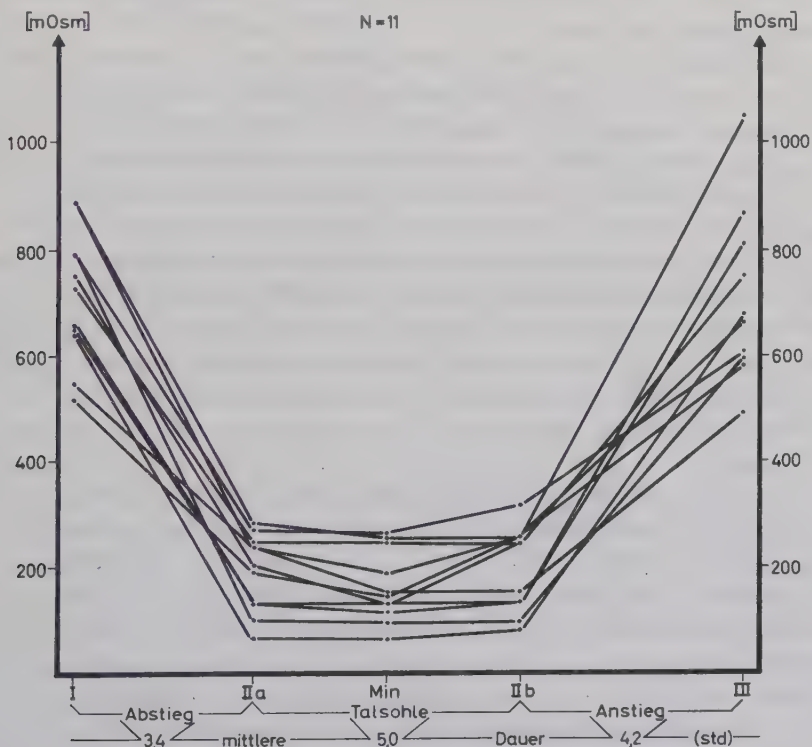


Abb.43 Schematische Darstellung der 'Höhenverhältnisse' bei 11 PUP-Mustern

Langsame Verläufe

Mit einer Ausnahme, es handelt sich hierbei um einen durch Datenmangel komplizierten Fall bei Handmessung (Poe), gehen allen flachen pathologischen³² Konzentrations-Schwankungen stets steile Ereignisse voraus. Zum einen Teil sind dies PUP-Muster, zum anderen steile Abstiege mit flachen Folgeerscheinungen. Die flachen Verläufe nach Auftreten von polyurischen Phasen liegen mit einer Ausnahme im Handmessungsmaterial, sind also fehlerverdächtig; dieser Verdacht wird dort durch manche Anflüge von Steilheit, die allerdings den eingangs genannten Definitionen nicht genügen, bestärkt.

Jene Ausnahme stellt die Kurve der Pat. He (5. bis 7. Tag) dar; mit bis zu 100 Einzelmessungen pro Tag ist dieser flache Verlauf als solcher gesichert; er beginnt mit einem steilen Abfall. Die Verlaufskurve des Pat. Wal kann noch als relativ gut aufgelöst angesehen werden, da hier für HM unüblich viele Meßwerte erhoben wurden (10 bis 15 Messungen pro 24 std). Sie zeigt mit Beginn des 7. Tages flache Konzentrations-Schwankungen, die denen bei der Pat. He sehr ähnlich sind. Auch hier liegt nämlich die 'Horizontale' sehr tief, zumeist weit unter der Plasma-Isotonizität, zeitweilige kurze Anstiege über diese Grenze hinweg sind ausnahmslos durch ADH-Gabe in Form von Spray oder Injektionen (Pita) bedingt; auch diese flache Phase beginnt mit einem steilen Abfall.

Die beiden verbleibenden langsamen Schwankungen, sie wurden beide maschinell dokumentiert, beginnen ebenfalls mit einer schnellen Senkung der Konzentrationskurve bis weit unter die Serum-OSM. Im einen Fall (Ge) wurde am Tiefstpunkt (Urin-OSM = 94 mOsm) eine Ampulle Pita³³ gegeben, die OSM stieg während 48 Stunden bis über 800 mOsm kontinuierlich an und blieb bis zum 10. Tag stets über diesem Niveau. Dann erlitt der Patient zuhause - es konnten also leider keine Meßwerte gewonnen werden - eine massive Polyurie. Dieser Patient war wegen Akromegalie auf transnasalem Weg mit Kryotherapie operiert worden. Während der Operation und am ersten

Tag erhielt er 8.9 Liter nach Abzug des Blutverlusts infundiert. Da die Berechnung des Einfuhrflusses deutliche Schwächen aufzeigt (s.S. 43), kann die Frage, ob es sich hier um einen Fall von Hyperhydratation gehandelt hat, nachträglich nicht mehr geklärt werden.

Im anderen Fall (Pat. Radt) erfolgte nach der initialen schnellen Senkung erst durch zweimalige Gabe von Pitressin tannatum ein sehr flaches und geringes Ansteigen der Konzentrationen. Dieser Patient war wegen eines inaktiven Tumors transcraniell operiert worden. Bis zum Abbruch der Untersuchung am 5. Tag erreichte er keine auch nur annähernd normalen Konzentrationswerte.

Läßt man die zweifelhaften flachen Verläufe bei HM (sowohl die mit PUP-Vorläufern als auch den obengenannten Fall mit Datenmangel) ausser Betracht, so ergibt sich folgender Befund:

Alle flachen Schwankungen beginnen mit steilen Abstiegen, drei dieser vier Kurven zeigen keine spontan ansteigende Tendenz, die Patienten sprechen vielmehr auf ADH-Gabe, wenn überhaupt, so nur sehr schwach an. Bei einem Patienten (Ge), er ist kryotherapiert worden (und die Frage der Einfuhr ist nicht geklärt), erfolgt auf Pita-Gabe ein sehr langsamer Anstieg und am 10. Tag ein 'massiver D.I.'. Drei dieser deutlich unter die Grenze der Serum-OSM hinabreichenden Kurven sind maschinell dokumentiert, in einem Fall liegt HM mit unüblich kurzen Intervallen vor. In den drei Fällen ohne spontanen Wiederanstieg wurde transcraniell operiert. In zwei dieser Fälle beginnt nach Auftreten mehrerer polyurischer Phasen die tiefe Horizontale nach dem 5. Tag, in einem Fall am 2. Tag ohne vorhergehende PUP. Die restlichen sieben Patienten wurden transnasal operiert.

Auf Grund der Tatsache, daß nur bei den drei transcraniell operierten Patienten solche langen tiefen Horizontalen auftreten, scheint es erlaubt zu sein, diese Ereignisse gesondert als Verlaufsform zu definieren. Im Gegensatz zur polyurischen Phase (PUP) wäre dies als permanente bzw. dekompenzierte Polyurie (DPU) zu bezeichnen.

Folgende Eigenschaften umschreiben den Begriff DPU:

- steiler Abstieg am Beginn, mit Steigungen und Höhendifferenzen wie oben für PUP beschrieben
- tiefliegende Horizontale ohne Spontanremissionen; spontanes Überschreiten der Plasmagrenze nur geringfügig und für sehr kurze Zeit, wenn überhaupt.

Definition von 'polyurische Phase' (PUP) und 'dekompensierte Polyurie' (DPU)

Es ist kaum möglich, auf Grund der erhobenen Daten Richtwerte für die Unterscheidung: 'Insipidus oder nicht' anzugeben. Sicherlich ungenügend sind Angaben über Tagesmittel von Harnfluß, Harn-OSM oder Harn-SG (soweit man nicht Zustände von permanentem D.I., die als solche sicher erkannt wurden, damit beschreiben will. Da das Ereignis PUP relativ eng umschrieben ist, kann man hier folgende Richtlinien zur Definition mithilfe der Urin-OSM angeben:

1. Die Plasmagrenze soll um mindestens 20 mOsm unterschritten werden.
2. Die Steigung (Gefälle) der Flanken soll größer als 20 [mOsm/15 min] sein (größer als 0.5 [SGE/15 min]).
3. Das Hochplateau der Erholungsphase soll über 500 [mOsm] liegen.

Es blieb ohne Erfolg, für den Harnfluß Grenzwerte anzugeben, da er ja entscheidend von der Einfuhr abhängig ist; noch weniger konnte durch die Ermittlung von Werten über 24 std erreicht werden, da eine solch breite Mittlung PUP-Muster vollkommen unsichtbar machen kann.

Für die DPU gelten entsprechend Punkt 1 und 2 der obigen Definition und zusätzlich die Forderung der fehlenden Spontanremission.

Es scheint, als könne durch diese Definitionen, insbesondere durch die der Flankensteilheit, eine Hyperhydratations-PUP deutlich abgegrenzt werden. Dies ist aber bisher nicht belegbar, da die Einfuhrfluß-Kurven noch nicht genügend gesichert sind. Statt der obigen Forderung 1, die rein entscheidend ist (qualitativ binomial), kann man auch ein quantitatives Maß, die Freie Wasser-Clearance angeben (C_{H_2O})³⁴. Allerdings geht hier wiederum die Einfuhr als beeinflussender Faktor auf die Ausfuhr ein.

$$C_{H_2O} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = U_{\text{vol}} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] - U_{\text{vol}} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \times \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$$

Sicher kann man hier nur angeben, daß die Freie Wasser-Clearance bei den 'sicheren' PUP- und DPU-Mustern positiv ist ($>0.2 \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right]$), ansonsten negativ. Allerdings ist sie auch in jenem Fall, in dem eine Hyperhydratations-Diurese postuliert wird (Pat. Ge), deutlich positiv. Dieser Parameter gewinnt also nur dann Bedeutung, wenn es gelingt, den Einfluß der Einfuhr entweder auszuschalten (durch Regelung der Einfuhrmenge nach objektiven Kriterien) oder rechnerisch zu kompensieren.

Früherkennung von polyurischen Zuständen

Schnelle Veränderungen der OSM oder des SG, wie z.B. bei PUP oder am Beginn der DPU können nur durch zeitlich fein aufgelöste Meßmethoden dargestellt werden. Langsame, flache Verläufe lassen sich zwar auch mit einer gröberen Methodik beschreiben; Sicherheit, ob es sich dabei um tatsächlich oder nur artifiziell flache Bewegungen handelt, erhält man dadurch nicht. Bisher noch fehlende exakte Aussagen über den Knick zwischen der 'Normallage' und den steilen Flanken der Konzentrationskurven machen eine Früherkennung dieser Ereignisse unmöglich, solange sie nicht

die Plasmagrenze - in der einen oder anderen Richtung - überschritten haben. Desto wichtiger ist es, die Phänomene mit der kurzintervalligen Methode zu verfolgen, um so eine PUP am frühest möglichen Zeitpunkt definitiv erkennen zu können.

Einige Meßwerte können unmöglich in kurzen Intervallen bestimmt werden, wie z.B. ADH-Konzentration im Serum, Kreatinin-Clearance oder die Serum-Parameter; allerdings ist die Bestimmung einiger Variablen auch nur unter bestimmten Bedingungen notwendig. Andererseits erfordern therapeutische Maßnahmen, wie ADH-Injektionen, Regulation der Flüssigkeitszufuhr bei bewußtlosen Patienten³⁵ oder experimentelle Ansätze, wie die Testung neuer Medikamente in der D.I.- Therapie, Sofort-Informationen über die Lage des Wasserhaushalts.

Gerade für zukünftige Untersuchungen ist deshalb das frühzeitige bzw. rechtzeitige Erkennen wichtig. Hier wurde diesem Gedanken durch Konstruktion des automatisch messenden und anzeigenden Spezifimeters Rechnung getragen. Ohne großen technischen Aufwand ließe sich dazu eine Alarmanlage entwerfen, die beispielsweise bei Überschreiten bestimmter Grenzwerte anspricht. Schon allein dieses Kriterium SG erscheint für das 'Vorwarnen' auszureichen.

Freilich wäre es wünschenswert, eine laufende graphische Darstellung des Harnflusses zur Verfügung zu haben. Dies ist aber neben dem Aufwand auch theoretisch-methodisch schwierig (Fragen der Äquidistanz: zeitliche oder solche auf der Volumenachse, der Glättung der Kurven, der zusätzlichen Anzeige des Einfuhrflusses usw.). Ebenso wäre die Steigung der Urin-Konzentrations-Flanken ein Alarm-Maß für die Einleitung der notwendigen Maßnahmen.

In dieser Studie hat die Kombination der Beobachtung der Urin-Ausscheidung und des SG gute Dienste geleistet. Diese aktuellen Informationen konnten aber nicht zu Konsequenzen führen, da Phänomene wie z.B. die PUP noch nicht bekannt waren und erst durch die oben beschriebene Auswertung bekannt wurden.

Die Konzentrationen der beiden Ionen Na^+ und K^+ verlaufen bei keinem der untersuchten Patienten kongruent zur Urin-OSM oder zum Urin-SG. Lediglich die erste Veränderung nach der Operation, zumeist ein steiler Abfall der OSM, spiegelt sich in den Konzentrationen der beiden Stoffe wieder.

Unter der Annahme, die bei den Patienten beobachteten pathologischen Ereignisse seien Effekte einer Urinverdünnung (s.S. 1), entstanden durch mangelnde Wasserrückdiffusion, findet man keine Erklärung für die Inkongruenz zwischen Na- bzw. K-Konzentrationskurven einerseits und OSM- bzw. SG-Kurven andererseits.

Tatsachen aber wie die, daß z.B. das aus der Nahrung aufgenommene Natrium fast vollständig resorbiert, und sein Spiegel im Blut durch Steuerung der Rückresorption in der Niere eingeregelt wird³⁶, machen diese Diskrepanz plausibel. Veränderte Na-Aufnahme mit der Nahrung oder direkt veränderte Serum-Na-Spiegel (Infusionen!) müssen nämlich zu Änderungen der Konzentration im Urin führen, die mit dem Zustand des ADH-Systems nicht zusammenhängen und somit die Urin-OSM als Maß für den D.I. 'verfälschen'.

Lediglich jenseits der Grenzen der Na-Ausscheidungskapazität³⁷ der Niere (nach oben wie nach unten) erreicht man eine zufuhrunabhängige Korrelation zwischen jenen Kurven.

Interferenzen zwischen Na-Aldosteron-System und Blutvolumen-ADH-System³⁸ machen die Deutung der Na-Kurven besonders schwierig. Ebenso wie die Erörterung der K-Kurven würde die der Na-Kurven den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Vergleich zwischen Osmolarität und spezifischem Gewicht

Die Kurven der beiden Konzentrationsmaße SG und OSM verlaufen entsprechend der Korrelation von $r = 0.98$ ausgezeichnet kongruent. Sämtliche dynamischen Kriterien der PUP- und DPU-Verläufe werden durch beide Variablen gleichgut beschrieben. Bei einigen Tests (Vierfelder-Test, Kriterium-Test) zeigen sich zwischen OSM und SG keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Aussagekraft über z.B. die Ausfuhrmenge. (vgl. Abb.44, S. 81)

Es ist dementsprechend nicht einzusehen, wieso das SG aus der D.I.-Diagnostik verbannt werden sollte. Die OSM-Bestimmung ist allerdings unter bestimmten Umständen vorzuziehen (wenn renale Parameter wie die Clearance bestimmt werden sollen; zum Vergleich verschiedener Körperflüssigkeiten wie Urin-Plasma; bei Patienten mit bekanntem Diabetes Mellitus oder mit Nierenkrankheiten, die zu Proteinurie führen usw.).

ADH , Kreatinin-Clearance und Serum-Osmolarität

Die ADH-Bestimmung ist zur Zeit noch sehr aufwendig. Laut Versuchsplan sollte ein vollquantitativer Radioimmunoassay³⁹ bei einigen ausgewählten Proben benutzt werden. Da aber von den jetzt interessierenden Zeitpunkten: Hochplateau in Knicknähe, Abstieg, Talsohle, Anstieg und darauf folgendes Hochplateau nicht genügend zusammenhängende Serumproben gewonnen worden waren, wird darauf verzichtet.

Aus ähnlichen Gründen wird auch die Kreatinin-Clearance nicht mehr berechnet. Um nämlich den Einfluß, den die GFR auf das Erscheinungsbild der Polyurie ausübt genau beurteilen zu können, reichen die bisher gesammelten Proben hinsichtlich Häufigkeit und zeitlicher Lokalisation nicht aus.

Entsprechendes gilt für die Serum-OSM, deren Verlauf mit 1 bis 2 Meßwerten pro 24 std zu gering aufgelöst ist, als daß man sie mit den hochdynamischen Konzentrationsänderungen des Urins in Verbindung bringen könnte.

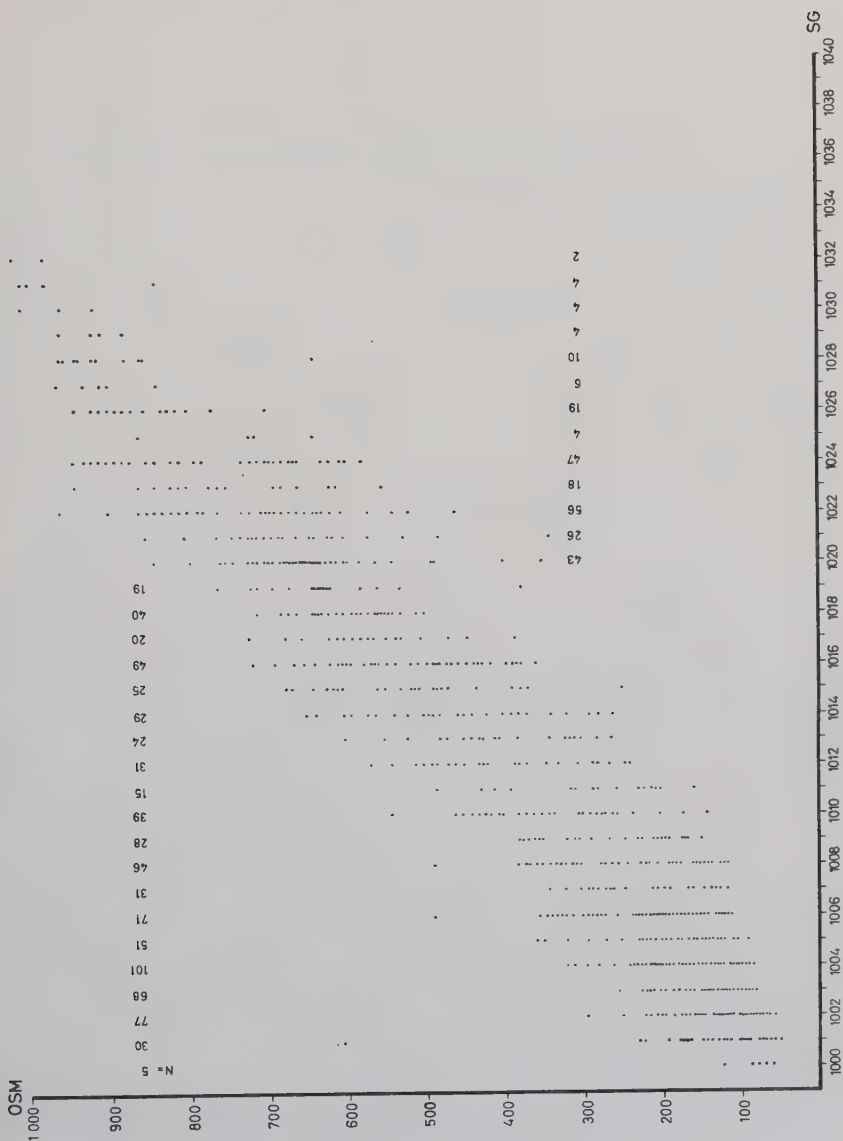


Abb.44 Korrelationswolke: Urin-OSM gegen Urin-SG , erhoben bei 10 Patienten nach Hypophysektomie (Original-Plotterkurve)

D I S K U S S I O N D E R

E R G E B N I S S E

Im allgemeinen Verständnis umschreibt der Terminus D.I. einen Zustand vermehrter Ausscheidung von verdünntem Urin. Dies aber kann durch folgende Mechanismen oder deren Kombination verursacht werden⁴⁰:

- Hypothalamus:
 - . Störungen des Durstzentrums
 - . " der ADH-Produktion
 - . " im Feedback
 - . " des ADH-Transports in den HHL
- Hypophyse:
 - . Fehlen des HHL
 - . Störungen im Sekretions- und Speichermechanismus
- Rezeptoren:
 - . Volumen-, Osmorezeptoren defekt oder falsch eingestellt
- Niere:
 - . z.B. fehlende ADH-Ansprechbarkeit
- Stoffwechsel:
 - . verstärkter Abbau von ADH
- Immunologische Störungen

Anscheinend sind stets mehrere dieser Faktoren gleichzeitig betroffen⁴¹. Der Begriff D.I. steht also für ein Syndrom (Gruppe von Symptomen mit unbekannter oder verschiedener Ursache⁴²). Einzelne Symptome können sein: Erhöhter Harnfluß, erhöhtes Durstgefühl, vergrößertes Extrazellular-Volumen, Verminderung oder Erhöhung der Serumosmolarität usw.. Die Tatsache, daß bei einem D.I. z.B. sowohl erhöhte als auch verminderte Serum-OSM vorkommen können, illustriert, wie sinnlos es sein kann, für 'den D.I.' statistische 'Normbereiche' anzugeben (besonders, wenn nicht definiert ist, für welche Art von D.I. und unter welchen Bedingungen diese Normwerte gelten sollen). Für den hier interessierenden D.I. nach Hypophysektomie fallen natürlich Ursachen wie z.B. die renalen

oder immunologischen weg bzw. müssen ausgeschlossen werden. Nachdem sich gezeigt hat, wie enorm schnell die Veränderungen vom Normalen zum Pathologischen ablaufen können, sollte man solche Ereignisse nicht als D.I. allgemein, sondern separat als polyurische Phase bezeichnen (PUP). Das Syndrom D.I. kann ja mehrere PUP-Muster im Laufe der Zeit beinhalten. Die Typisierung von Randall⁴³ und Begriffsbildungen des Klinikers wie 'Einschießen des D.I.' zeigen, daß schon grobklinisch der phasenhafte Verlauf erkennbar ist; die kurzintervallige Methodik - sie erscheint für wissenschaftliche Untersuchungen des Wasserhaushalts unerlässlich - bedingt aber eine genauere Definition der Phänomene, wie sie in der vorliegenden Arbeit versucht wurde.

Dem Begriff 'Einschießen des D.I.'⁴⁴ liegt ein plötzliches Ansteigen des Harnflusses zugrunde, das z.B. beim katheterisierten Patienten an der scheinbar plötzlichen Füllung des Urinbeutels mit hellem Urin sichtbar ist. Die bisher benutzte langintervallige Methodik ermöglicht aber das Erkennen eines solchen Vorganges sicherlich nicht, sondern nur das Erkennen des Ergebnisses. Dieser Begriff sollte daher erst nach genauerer Beobachtung des Ausfuhrflusses benutzt werden.

Es ist früher bereits der Versuch gemacht worden, die Manifestation der Wasserhaushalts-Störungen vor deren Eintreten zu erkennen. Die langintervallige Methode hat hier - scheinbar - auch Ergebnisse geliefert. Die Feststellung, man könne mehr als 10 std vor Einschießen des D.I. schon eine Senkung der OSM feststellen⁴⁵, kann hier nicht bestätigt werden. Offensichtlich führte das Anschneiden von einzelnen Phasen des Musters bzw. die Glättung des tatsächlich steilen Verlaufs durch die langintervallige Methode zur Bildung dieser Hypothese.

Es ist unumstrittene Ansicht, daß das Neurohormon ADH in den Nuclei Supraopticus (vorwiegend) und Paraventricularis (geringfügig) gebildet und im Tractus Supraoptico-hypophyseus in von dort kommenden marklosen Fasern in Richtung HHL transportiert wird⁴⁶. Mit verschiedenen Methoden konnte dieses Wandern und ein Größerwerden von hormonhaltigen Granula zum Hinterlappen hin nachgewiesen werden⁴⁷.

Es ist aber noch nicht geklärt, ob das Hormon schon während des Transports von seinem Trägerprotein (Neurophysin) getrennt wird oder ob der Sekretionsprozess in eben dieser Trennung besteht⁴⁸. Die ca 100000 Axone⁴⁹ enden mit kolbenartigen Verdickungen in der Eminencia mediana, dem Hypophysenstiel und der Neurohypophyse; Diese Kolben stehen in enger Beziehung zu Kapillarwänden⁵⁰. Ein hypothalamisches Schaltzentrum⁵¹ integriert die Steuerreize, die von Osmorezeptoren und Blutvolumenfühlern⁵² ankommen und leitet sie über die neurosekretorischen Fasern selbst zu den Endkolben weiter⁵³. Die verdickten Nervenenden besitzen die Fähigkeit der Hormonspeicherung und Hormonausschüttung ins Blut, für die Endigungen am Stiel und in der Eminencia mediana ist dies zumindest nach distalen Stieldurchtrennungen nachgewiesen⁵⁴. Die Halbwertszeit des im Blut ungebunden zirkulierenden ADH liegt zwischen 4 und 20 Minuten⁵⁵. Das Hormon zeigt bei in-vitro-Tests binnen Sekunden Effekte; die Wirkung läßt ebenso schnell nach⁵⁶. Es wird in Leber und Niere abgebaut und z.T. unverändert mit dem Urin ausgeschieden⁵⁷.

Die kurze Halbwertszeit des ADH und der direkte (nervale) Zusammenhang zwischen ausschüttendem Organ und hypothalamischem Steuerzentrum läßt sich gut mit den extrem schnellen Veränderungen der OSM bzw. des SG im Urin während der polyurischen Phasen (PUP) in Verbindung bringen.

Das Abknicken der Konzentrationskurven aus der Normallage (I)⁵⁸ in die steile erste Flanke (II) entspricht dann einem sehr schnellen bzw. plötzlichen Einstellen der Hormonausschüttung, die Talsohle (III) dem Fehlen einer ADH-Wirkung an der Niere, der steile, spontane Wiederanstieg (IV) dem schnellen Wiedereinsetzen der Hormonwirkung.

Derart starke, schnelle Einflüsse der übrigen den Wasserhaushalt bestimmenden Faktoren wie der GFR oder anderer Hormone⁵⁹ sind bisher nicht bekannt, sodaß derzeit nur die obige Interpretationsmöglichkeit besteht⁶⁰.

Diese schubweise Sekretionssteuerung läßt sich durch einen funktionellen oder traumatischen Schock auf die hypothalamische Schaltzentrale erklären⁶¹. Als Modell dient hier eine Senkung der Empfindlichkeit bzw. Erhöhung der Reizschwelle der Zentrale (vgl. mit einem solchen Effekt bei Cortison-Gabe auf die Osmorezeptoren⁶²).

Die Existenz von Speicherstrukturen für ADH läßt die biologisch wahrscheinliche Annahme zu, daß die Produktion des Neurohormons entweder stets gleichbleibend stark oder aber nur wenig variabel abläuft, das heißt also, weniger stressbar ist als die Sekretion. Die dynamischen Phänomene der PUP-Muster lassen sich dementsprechend kaum mit einem Schock auf die Produktionskapazität erklären, wie wohl ein solcher hierdurch nicht ausgeschlossen werden kann.

Am Beispiel der postoperativen Wasserhaushalts-Kontrolle bei einem Patienten nach 'selektiver' Entfernung eines inaktiven HVL-Adenoms auf transssphenoidalem Weg lassen sich diese Hypothesen illustrieren (Pat. Rab):

These: Isolierter Schock des Hypothalamus; Endokrinologische Kontrollen längere Zeit post OP ergaben einwandfrei ungestörte HVL-Tätigkeit, also Bestätigung der selektiven Tumor-Entfernung; der HHL kann demnach nicht ernstlich verletzt worden sein. Am Operationstag und dem ersten Tag danach zeigen sich extrem kurze, steile, kaum bzw. nicht die Plasmagrenze unterschreitende Peaks der Urin-OSM und entsprechend des SG, die ohne Therapie jeweils ebenso schnell wie aufgetreten auch spontan wieder verschwinden.

Von da an besteht kein Anhalt für Störungen der Urin-Konzentrierung.

Entsprechendes läßt sich bei einer Patientin, deren Hypophysenstiel im Laufe der transcraniellen Entfernung eines großen suprasellären HVL-Tumors geclippt und durchtrennt wurde, darstellen (Pat. He):

These: Hypothalamus-Schock mit weitgreifenden Schädigungen des Sekretions-Systems; Die PUP-Muster entsprechen hinsichtlich der dynamischen Kriterien ganz denen des obigen Falles, nur liegen die Peaks - Indiz für das Ausfallen des Hinterlappens - weit unter der Plasma-Isotonizität. Hier ergibt sich ein weiterer Befund, der sich mit den anatomischen Verhältnissen in Einklang bringen läßt: Obwohl der Hypophysenstiel durchtrennt worden ist, auf die ADH-Reserven des HHL also nicht zugegriffen werden kann, tritt nicht sofort eine permanente Polyurie auf. Es müssen also bereits physiologischerweise oberhalb (proximal) der Durchtrennungsstelle noch Orte liegen, die selbständig sezernieren und auch speichern⁶³. Erst nach Erschöpfung der dort lagernden ADH-Reserven erfolgt die Dekompensation. Das Gegenargument, die DPU erscheine deshalb nicht sofort, weil aus dem denervierten HHL Neurohormon ins Blut gelange, steht in krassem Widerspruch zur Dynamik der Konzentrationsveränderungen in beide Richtungen⁶⁴.

Einige Charakteristika der vorliegenden Verlaufskurven ließen sich auch mit den Verlaufsmustern nach Randall⁶⁵ in Verbindung bringen. Wegen des großen Unterschieds zwischen den verwandten Methodiken (Meßintervalle: Randall bis 24 std, hier bei 30 min) und der hier zu geringen Fallzahl verbietet sich jedoch jeder Vergleich.

A N H A N G I

VERZEICHNIS der A B K Ü R Z U N G E N

(Bei Zahlen ersetzt ein Punkt das Komma, z.B.
1.04 statt 1,04)

ADH	Antidiuretisches Hormon
D.I.	Diabetes Insipidus
DPU	'dekompensierte Polyurie'
EDV	Elektronische Daten-Verarbeitung
g	Gramm
GFR	Glomerulum-Filtrations-Rate
HM	Handmessung, d.h. ohne Benutzung der Apparatur
K	K ⁺ (Kaliumionen)
kg	Kilogramm
l	Liter
min	Minuten
ml	Milliliter
MM	Maschinenmessung, d.h. mit Benutzung der Apparatur
mOsm	Milliosmol
N	Anzahl (statistisches Maß)
Na	Na ⁺ (Natriumionen)
OSM	Osmolarität (in mOsm/kg)
Pita	Pitressin tannatum (Handelsname eines ADH-Präparates)
p ^H	Potentia hydrogenii (Wasserstoffionen-Konzentration)
PUP	'polyurische Phase'
r	Korrelationskoeffizient (statistisches Maß)
SG	Spezifisches Gewicht (in g/l)
SGE	Spezifisches-Gewicht-Einheiten (SG - 1000.)
std	Stunden
WH	Wasserhaushalt

VERZEICHNIS der F U S S N O T E N

Literaturangaben sind hier als: 'Autor,Seite' ausgeführt.
Die kompletten Angaben befinden sich im Literaturverzeichnis!

Nr. der Fußnote

- 1 Sloper,582f
- 2 Moore,1382
- 3 Sloper,584
- 4 Siegenthaler,256 ; Beardwell,257 ; Leaf et al., 92 ; Labhart,38
- 5 Leaf,96
- 6 Brattleboro - Ratten (Leaf,97)
- 7 Beardwell ; Miller et al.
- 8 Wise
- 9 physikalische Einheit: ml/min
- 10 vgl. S. 80
- 11 Ein automatisches Osmometer ist noch nicht in Handel.
- 12 Hendry ; Schoen ; Jacobson ; Isaacson ; Hirsch,7 ; Müller et al.,3
- 13 physikalische Grundlagen vgl. Labhart,42
- 14 Aräometer (Meßspindel)
- 15 In Wirklichkeit liest man auch die Osmolarität weniger exakt ab, je nach Meßbereich, sodaß sich die Auflösung vermindert. Ein Teil der Auflösung ist sicherlich Meßfehler.
- 16 Schoen,278
- 17 das ist z.B. Volumeter oder Spezifimeter.
- 18 Stuart,49
- 19 Kreatinin-Clearence vgl. S. 80
- 20 Sloper,582
- 21 vgl. z.B. Randall et al., S. 1615
- 22 Spitze: nach oben oder unten gerichtet!
- 23 Einfuhr, Ausfuhr und SG sind beschreibende, unabhängige Variablen; 'D.I. oder nicht' ist die beschriebene, abhängige Variable.

- 24 Hirsch ; Müller et al. ; Siegenthaler, 267 ; Leaf, 96
25 Leaf, 96
26 Leaf, 96
27 Hirsch ; Müller et al.
28 In dem einen Fall, in dem die Steigung kleiner als
20 mOsm/15 min ist, ist dafür die Höhendifferenz
größer als 450 mOsm . Zur Zeit werden neue Unterscheidungs-
Kombinationen überprüft.
29 Zu den verbalen Angaben vgl. jeweils Tab. IIIa S.66 und
Tab. IIIb S.67 .
30 Gross, 130
31 vgl. Tab. IIIb S. 67
32 vgl. S. 60
33 Pita: Pitressin tannatum (R)
34 vgl. Labhart, S. 43
35 Leaf, 95
36 Siegenthaler, 731
37 Siegenthaler, 192
38 Bürgi, 87ff
39 Miller et al. ; Beardwell
40 Sloper ; Labhart
41 Sloper, 581
42 Gross, 15
43 Randall et al.
44 Hirsch
45 Hirsch
46 Bargmann, Scharrer et al.
47 Labhart, 39 ; Leaf, 86 ; Bürgi, 76
48 Leaf, 88 ; Bürgi, 76
49 Labhart, 36
50 Labhart, 36 ; Bürgi, 78
51 Labhart, 41
52 Moore, 1387 ; Bürgi, 79
53 Leaf, 88
54 Sloper, 584 ; vgl. Randall S. 1620
55 Beardwell, 257 ; Labhart, 38 ; Leaf, 92 ; Siegenthaler, 256 ;
Skowsky

- 56 Leaf, 92
- 57 Leaf, 93 ; Labhart, 38
- 58 Bezeichnungen von S. 62
- 59 Leaf, 99 ; Bürgi, 84 ; Labhart, 41
- 60 vgl. Siegenthaler S. 255
- 61 Labhart, 49 ; Leaf, 83 ; Bürgi, 84
- 62 Labhart, 41 ; Leaf, 99
- 63 vgl. Bürgi S. 78 ; Leaf S. 93 ; Sloper S. 584.
im Gegensatz dazu: Labhart S. 37 ; Leaf S. 88.
- 64 Randall et al., 1620 ; Leaf, 93
- 65 Randall et al.

L I T E R A T U R

- Bargmann, W.: Relationship between neurohypophyseal structure and function. In Heller, H. (ed.), *The Neurohypophysis*. Butterworth & Co., Ltd., London, 1957.
- Beardwell, C.G.: Radioimmunoassay of Arginine Vasopressin in Human Plasma. *J. clin. Endocrin.* 33,254 (1971).
- Benninghoff, A., Goerttler, K.: *Lehrbuch der Anatomie des Menschen*. Bd. 3, Urban u. Schwarzenberg, München, 1967.
- Brilmayer, H., Marguth, F.: Störungen im Zwischenhirn-Hypophysensystem bei Hirntumoren. *Dt. Z. Nervenheilk.* 176, 441 (1957).
- Bronstein, I.N., Semendjajew, K.A.: *Taschenbuch der Mathematik*. H. Deutsch, Zürich, 1968.
- Buchborn, E.: Klinische Pathophysiologie der Harnkonzentrierung. *Schweiz. Med. Wschr.* 94 Nr.37, 1273 (1964).
- Buchborn, E.: Störungen der Harnkonzentrierung. *Hdb. Inn. Med.* VIII/1,491 (1968), Springer, Berlin, 1968.
- Buchborn, E., Irmscher, K.: Diabetes insipidus bei Tumoren der Hypophyse. *Oestrogene-Hypophysentumoren*. Springer, Berlin, 1969.
- Bürgi, S.: *Das vegetative Nervensystem*. Bd. 2, Boehringer Ingelheim, 1970.
- Clauss, G., Ebner, H.: *Grundlagen der Statistik*. H. Deutsch, Zürich, 1970.
- Coggins, C.H., Leaf, A.: Diabetes Insipidus. *Amer. J. Med.* 42,807 (1967).

- Fendler, K., Vermes, I., Stark, A., Endröczy, E., Lissák, K.:
Effect of Cervical Sympathectomy on the Development of
'Miniature Neurohypophysis' and on the Neurosecretory
Nuclei of the Hypothalamus after Transection of the Pi-
tuitary Stalk. Neuroendocrin. 6,194 (1970).
- Gaitán, E.: Normal and Abnormal Vasopressin Activity in Man.
Proceed. Third Intern. Congr. Endocrinol., Mexico 68, Ex-
cerpta Medica, 249 (1969).
- Gross, R.: Medizinische Diagnostik - Grundlagen und Praxis.
Springer, Berlin, 1969.
- Grund, F.: Fortran - IV - Programmierung. VEB Dt. Verlag der
Wissenschaften, Berlin, 1970.
- Hendry, E.B.: Osmolarity of Human Serum and of Chemical Solu-
tions of Biological Importance. Clin. Chem. 7,156 (1962).
- Hirsch, F.: Zur klinischen Diagnostik des Diabetes Insipidus.
Dissertation, München, 1971).
- Horwitz, N.H., Rizzoli, H.: Postoperative Complications in
Neurosurgical Practice. The Williams & Wilkins Comp.,
Baltimore, 1967.
- Hottinger Baldwin Meßtechnik GmbH: Die DMS - Technik.
Hottinger Baldwin Meßtechnik GmbH, Darmstadt, 1970.
- Isaacson, L.C.: Urinary Osmolality and Specific Gravity.
Lancet, 1959 I,72 (1959).
- Jacobson, M.H., Levy, S.E., Kaufmann, R.M.: Urine Osmola-
lity: A Definitive Test of Renal Function. Arch. Intern.
Med. 110,83 (1962).

- Kappeler, H.J., Froesch, E.R., Labhart, A.: Fehleinstellung des Durstzentrums: Zur Differentialdiagnose zwischen organisch bedingter Polydipsie und echtem Diabetes insipidus. Helvet. Med. Acta 31,437 (1964).
- Keidel, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart, 1967.
- Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin, 1971.
- Leaf, A., Coggins, C.H.: The Neurohypophysis. Textbook of Endocrin. edit. R.H. Williams, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1968.
- Lienert, G.A.: Testaufbau und Testanalyse. Beltz, Berlin, 1967.
- Merten, R., Boroviczeny, K.G.: Zufällige und systematische Fehler im Laboratorium. Diagnostik 5,325 (1972).
- Mertens, H.G., Brune, G.: Hormonale Regulation des Wasser-, Natrium- und Kaliumhaushaltes beim Menschen (I). Klin. Wschr. 66 Nr.22,1071 (1958).
- Miller, M., Moses, A.M.: Radioimmunoassay of Urinary Antidiuretic Hormone in Man: Response to Water Load and Dehydration in Normal Subjects. J. clin. Endocrin. 34,537 (1972).
- Moore, W.W.: Antidiuretic Hormone Levels in Normal Subjects. Federation Proceedings, 30,1387 (1971).
- Müller, O.A., Ascher, S., Fahlbusch, R., Hirsch, F., Kluge, F., Moll, H.C., Scriba, P.C.: Zur Diagnostik des Diabetes insipidus unter besonderer Berücksichtigung hypophysektomierter Patienten. Acta Neuroch. 26,179 (1972).
- Oberdisse, K.: Pathophysiologie des Hypothalamus-Hypophysen-Systems. Hdb. Neuroch. IV/3,80 (1962).

- Perlemuter, L., Hazard, J.: Diabète Insipide de l'Adulte:
Exploration clinique et indications thérapeutiques récentes.
La Presse Medicale 79, Nr.53,2445 (1971).
- Physiologisches Institut der Universität München: Stichwort-
verzeichnis für Nierenphysiologie. Manuskript, München, 1968.
- Randall, R.V., Clark, E.C., Dodge, H.W., Love, J.G.: Polyuria
after Operation for Tumors in the Region of the Hypophysis
and Hypothalamus. J. clin. Endocrin. 20,1614 (1960).
- Sabrowsky, L.: Digitale Experimentier - Bausteine. Franzis,
München, 1970.
- Sabrowsky, L.: Transistor - Schaltverstärker. Franzis, München,
1970.
- Scharrer, E., Scharrer, B.: Hormones produced by neurosecre-
tory cells. Recent Progr. Hormone Res. 10, 183 (1954).
- Schoen, E.J., Young, G., Weissman, A.: Urinary Specific Gravity
Versus Total Solute Concentration: A Critical Comparison.
J. Lab. clin. Med. 54,277 (1959).
- Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stutt-
gart, 1970.
- Skowsky, W.R., Rosenbloom, A.A., Fischer, D.A.: Radioimmunoassay
Measurements of Arginine Vasopressin in Serum: Development and
Application. J. clin. Endocrin. Metab. 38,278 (1974).
- Sloper, J.C.: Diabetes Insipidus: Its Complex Physiological
Basis and the Relevance of Cytochemical Methods to the
Study of its Pathogenesis. Acta neurol. belg. 69,581 (1969).
- Stuart, H.A.: Kurzes Lehrbuch der Physik. Springer, Berlin,
1966.
- Wise, B.L.: The management of postoperative diabetes insi-
pidus. J. Neurosurg. 25, 416 (1966).

A N H A N G I I

Legende zu den folgenden Plotterkurven (vgl. S. 52)

AVOL Ausfuhr-Volumen in [ml/min]

SGE Spezif. Gewicht des Urins in [SGE]

OSM Osmolarität des Urins in [mOsm/kg]

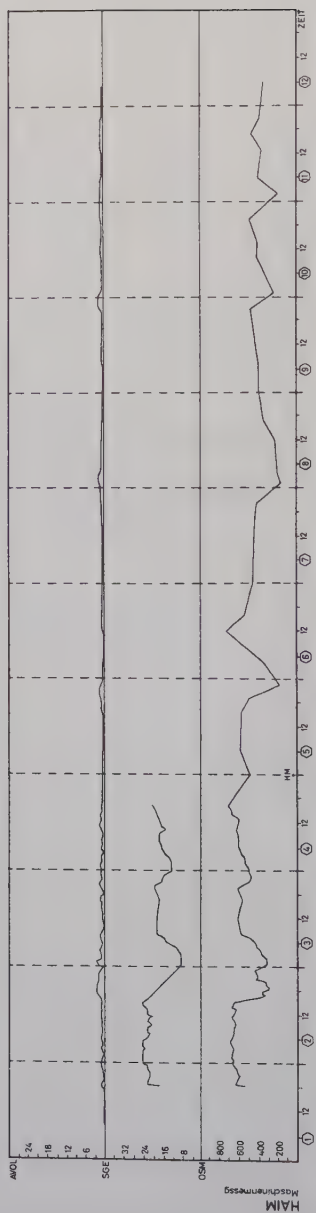
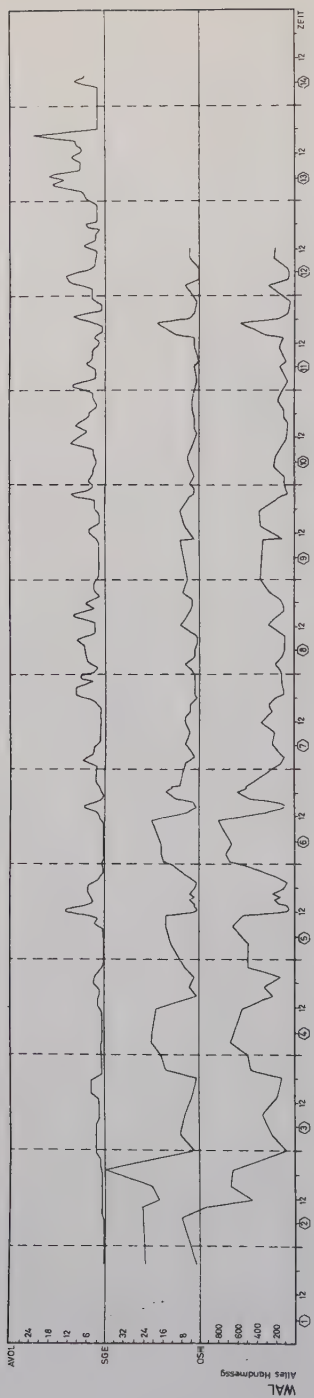
① , ② usw. Tage (Operationstag: ①)

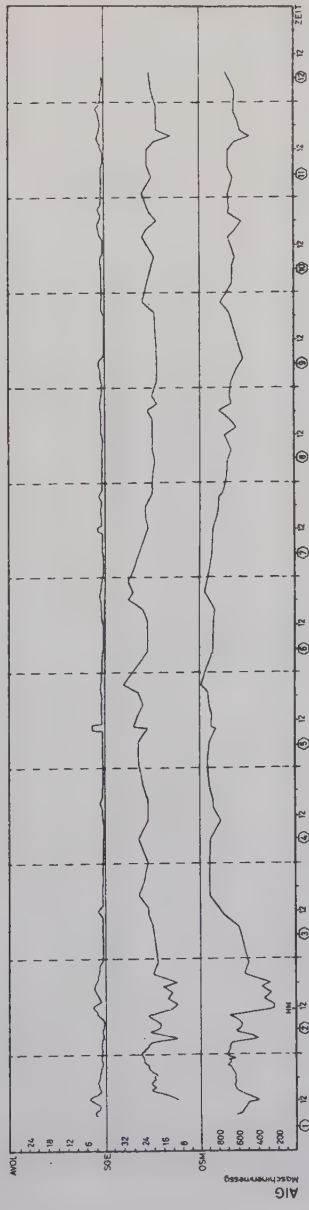
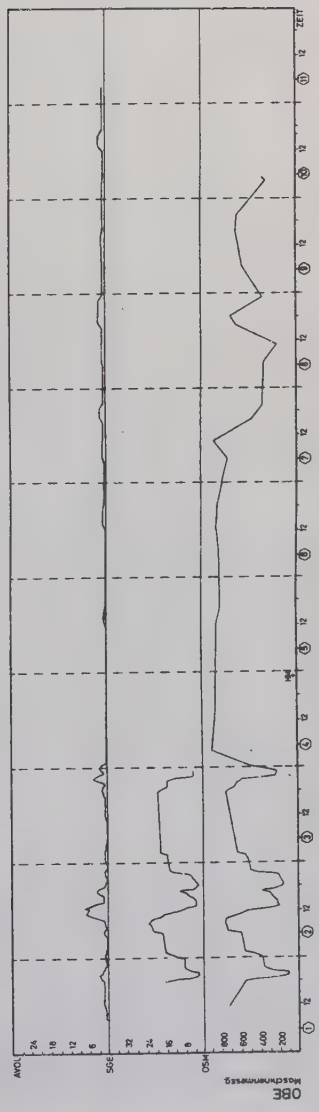
Auf der Zeitachse sind Marken für 6, 12 und 18 Uhr;

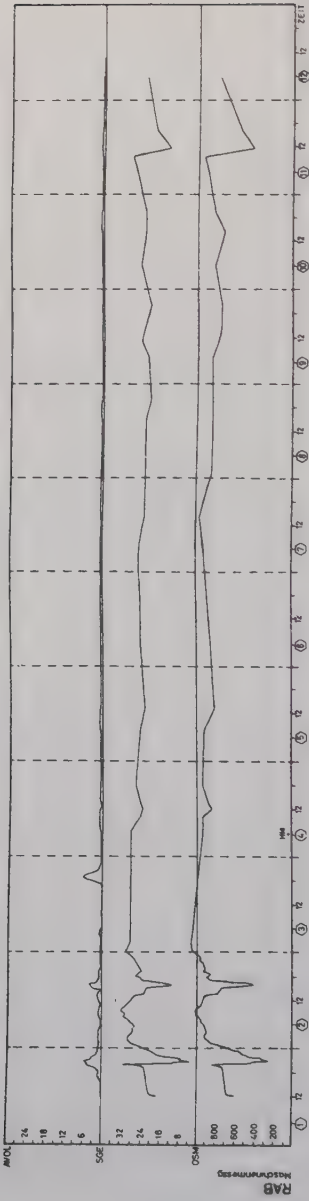
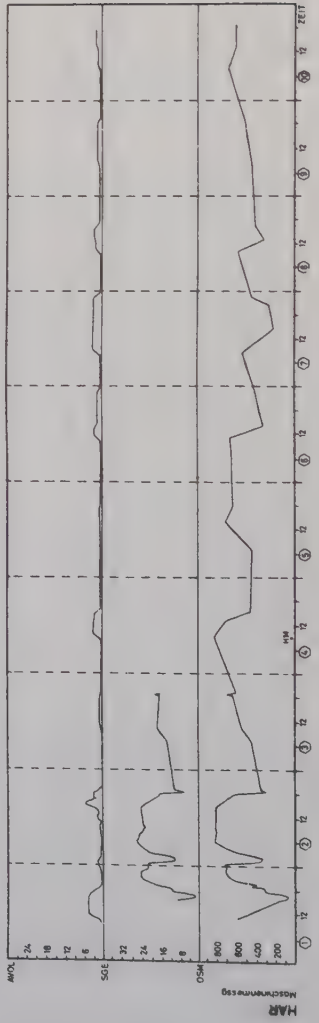
Gestrichelte Linien bei 24 bzw. 0 Uhr

Schrift links (senkrecht) :

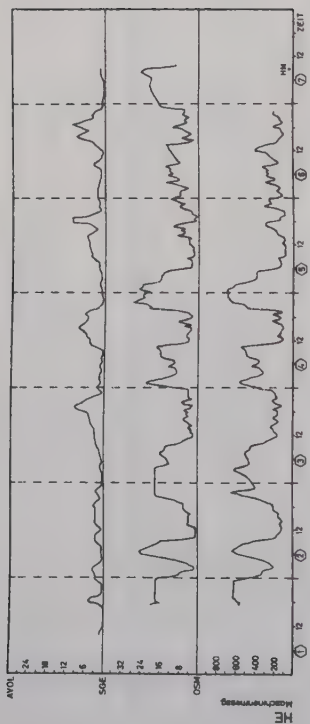
- Namenskürzel des Patienten
- Angabe über Meß - Art
 - a. Maschinenmessung - Messung mit der Apparatur bis zur Marke HM (d.h. Übergang auf Handmessung)
 - b. Alles Handmessung - es wurde ganz ohne die Apparatur untersucht











L E B E N S L A U F

Ich wurde am 19. November 1947 als drittes Kind des Historikers Prof. Gerhart Binder und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Winker, in Murrhardt/ Baden-Württemberg geboren.

Nach vier Jahren Volksschule in Stuttgart und Hanweiler besuchte ich zuerst das neusprachliche Gymnasium in Waiblingen, dann bis zur Mittleren Reife das Humanistische Internats-Gymnasium der Salvatorianer in Bad Wurzach/ Allgäu. Die Oberstufe absolvierte ich am Humanistischen Humboldt-Gymnasium in Ulm, wo ich im Sommer 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem Semester Biologie-, Chemie- und Französisch-Studium in Freiburg/ Breisgau wurde ich für 12 Monate zur Luftwaffe eingezogen, während der ich zum Sanitäts-offizier der Reserve ausgebildet wurde.

Im Sommersemester 1968 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Medizinstudium. Nach zwei Semestern legte ich dort das Vorphysikum, nach weiteren drei Semestern das Physikum ab. Im Dezember 1970 begann ich an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München mit der vorliegenden Dissertation. Im Sommer 1975 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Seit dem 1. August 1975 bin ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München tätig.

